TEMA 12. ALTERACIONES DEL METABOLISMO GLUCÍDICO

Homeostasis de la glucosa y metabolismo energético

Celia Pilar Martínez Jiménez

Departamento Bioquímica y Biología Molecular
(3ª Planta Facultad Farmacia – Despacho 3.52)

celia.martinez@uv.es

Ioannis Deligiannis

Departamento Bioquímica y Biología Molecular
(3ª Planta Facultad Farmacia – Despacho 3.58)

ioannis.deligiannis@uv.es

TEMA 12. ALTERACIONES DEL METABOLISMO GLUCÍDICO

Homeostasis de la glucosa y metabolismo energético

1. Homeostasis de la glucosa: regulación hormonal
2. Metabolismo energético como fuente de estrés oxidativo
3. Definición de Diabetes Mellitus (DM). Signos y síntomas. Clasificación.
4. Daño micro- y macrovascular en la DM
5. Diagnóstico de la DM

Metabolismo y regulación: condiciones fisiológicas normales

Postprandial (después de comer)
- **Páncreas:** Insulina ↑
- **Hígado:** Almacena glucógeno
- **Músculo:** Usa glucosa y almacena glucógeno
- **Tejido adiposo:** Almacena triglicéridos

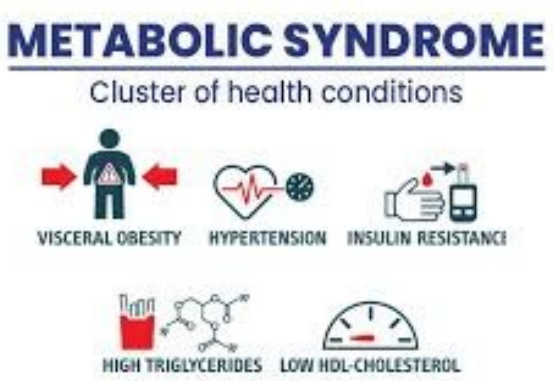
Ayuno
- **Hígado:** Gluconeogénesis + cuerpos cetónicos
- **Tejido adiposo:** Libera ácidos grasos
- **Músculo:** Usa ácidos grasos y cuerpos cetónicos
- **Cerebro:** U os (ayuno prolongado)

Condiciones fisiológicas normales (reposo)
- **Cerebro:** Glucosa
- **Músculo:** Ácidos grasos + algo de glucosa
- **Hígado:** Mantiene glucemia (gluconeogénesis/glucogenólisis)
- **Tejido adiposo:** Libera ácidos grasos según necesidad

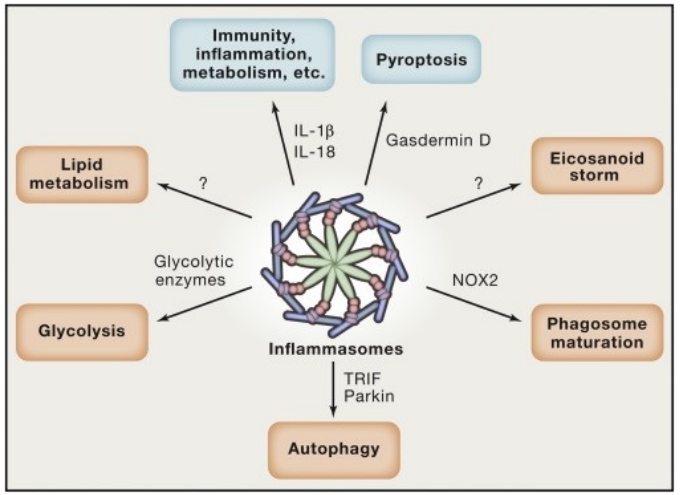
Ejercicio
- **Músculo:** Usa glucógeno, glucosa y ácidos grasos
- **Hígado:** Libera glucosa (glucogenólisis/ gluconeogénesis)
- **Tejido adiposo:** Libera ácidos grasos
- **Cerebro:** Usa glucosa; regula vía hormonal

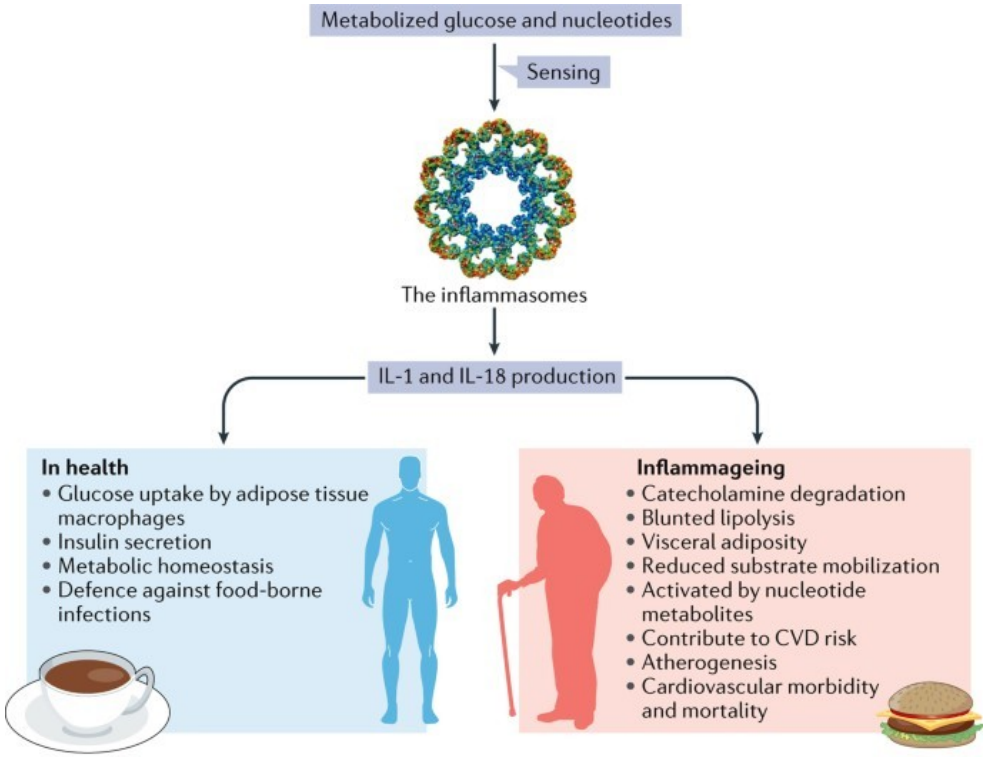
Disregulación metabólica y enfermedad

Disregulación metabólica
Es el desequilibrio en las vías metabólicas del cuerpo, que puede alterar la producción, almacenamiento o uso de energía.
Causas comunes: obesidad, diabetes, cáncer, envejecimiento.
Consecuencias: inflamación crónica, resistencia a la insulina, acumulación de lípidos, estrés oxidativo.



”INFLAMMASOMES”





Nature Reviews | Endocrinology

1. Combustibles metabólicos en el organismo humano

PRIMARIOS

- Glucosa
- Ácidos Grasos
- Proteínas

SECUNDARIOS

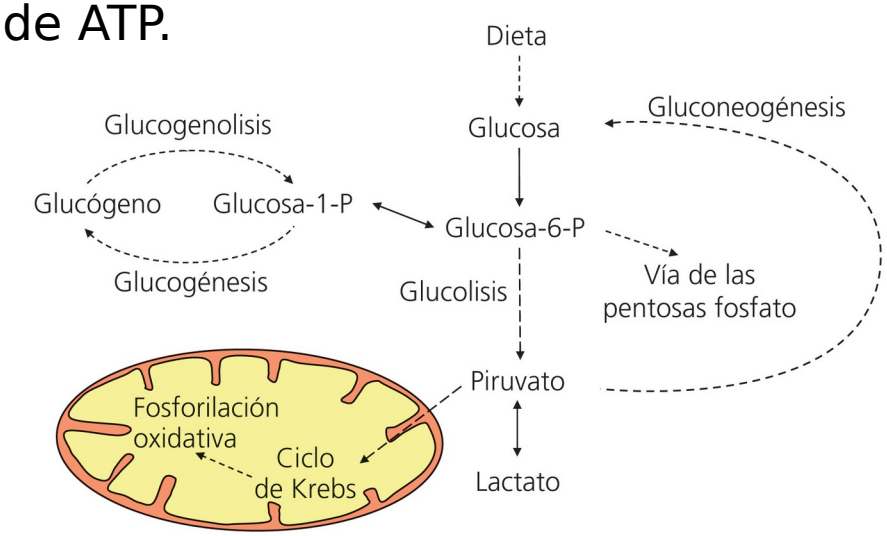
- Lactato
- Cuerpos cetónicos
- Glicerol

¿Por qué la glucosa es un combustible esencial?

La glucosa es un constituyente habitual de la dieta y es el **principal sustrato que emplean las células para conseguir energía**. Necesitamos cumplir con las funciones biológicas, por lo que necesitamos un aporte continuo de energía en forma de ATP.

Rutas metabólicas de la glucosa

1. Glucolisis o vía de Embden-Meyerhof
2. Vía de las pentosas fosfato y ruta del glucuronato
3. Metabolismo del glucógeno

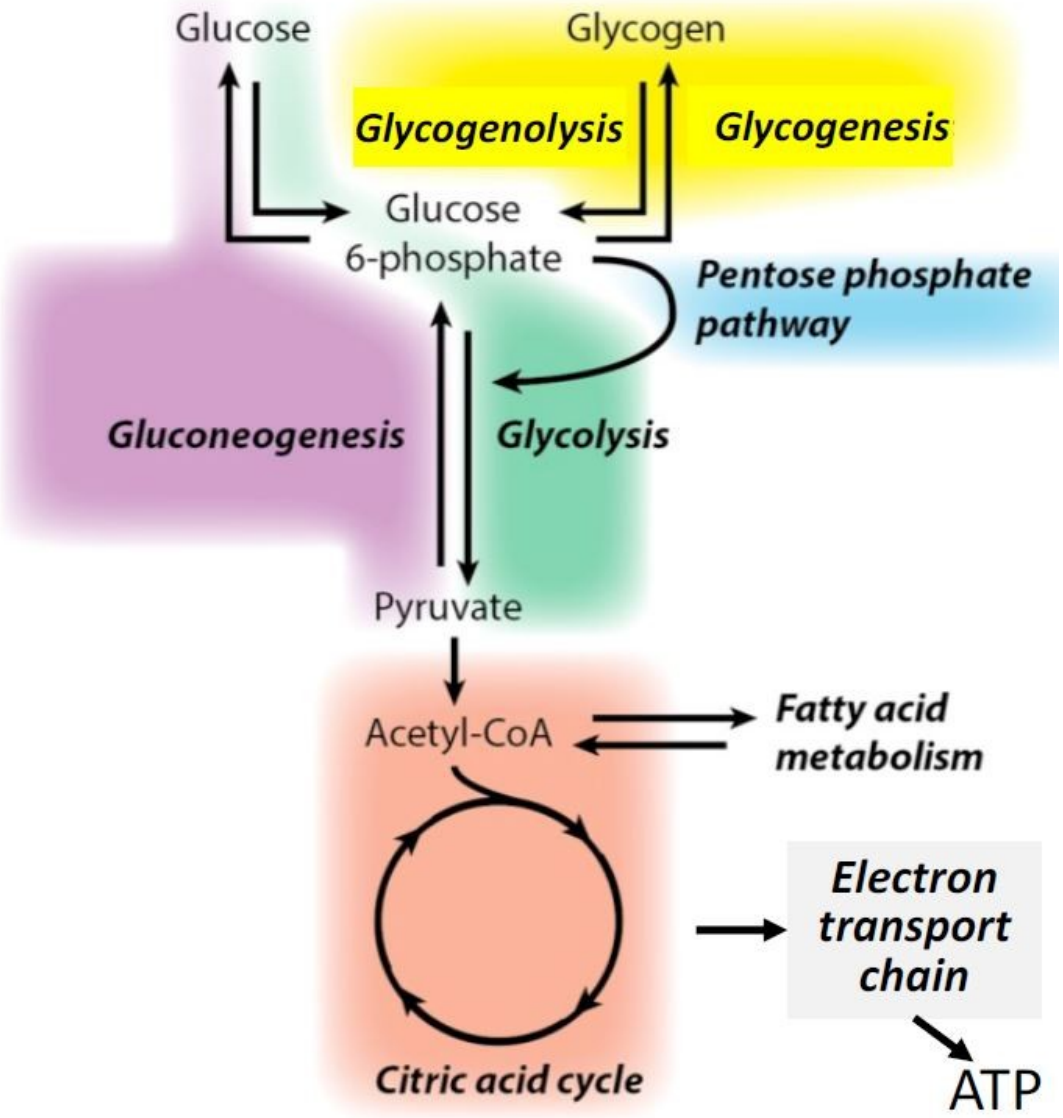


1. Combustibles metabólicos en el organismo humano

Glucosa

Gluco - lisis

Gluco –neo – génesis

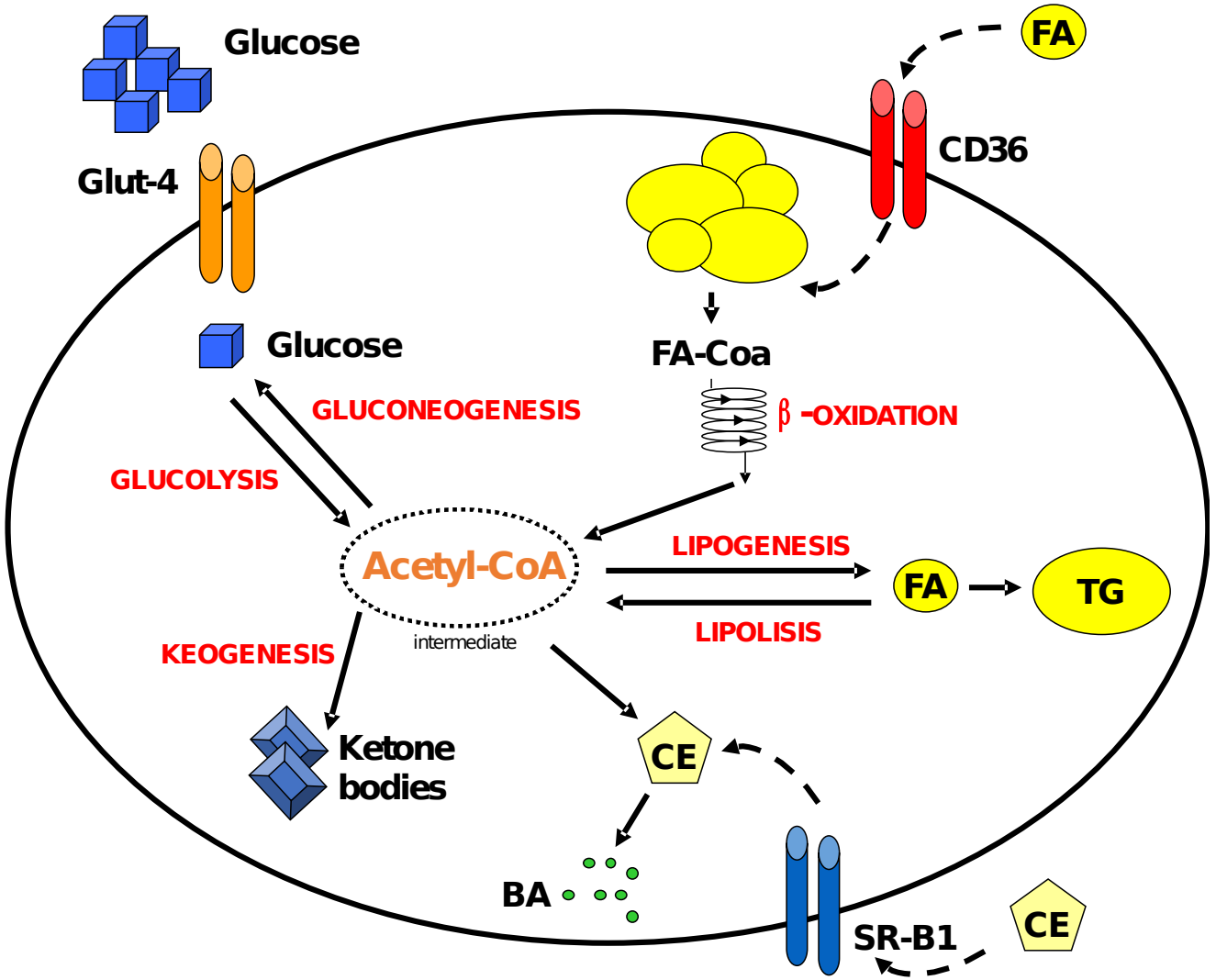


Glucógeno

Glucógeno - lisis

Glucógeno - génesis

1. Combustibles metabólicos en el organismo humano



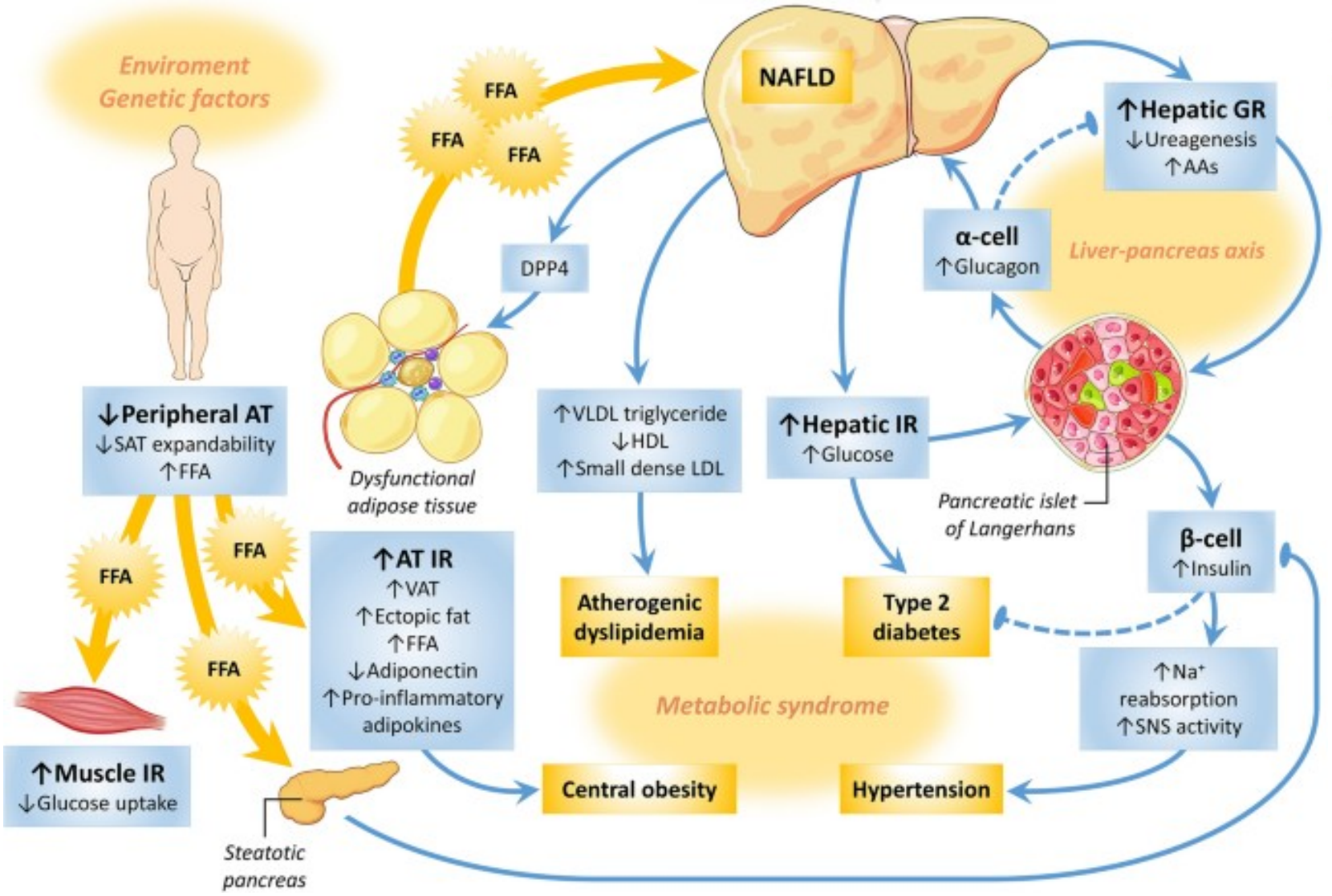
RINCIPALES SUSTRATOS ENERGÉTICOS EN LOS DISTINTOS ÓRGANOS/TEJIDOS

En condiciones de escasez prefiere consumir ácidos grasos

Esquelético y cardiaco: prefiere consumir ácidos grasos. Usan glucosa durante ejercicio

	Combustible usado	Combustible liberado
Cerebro	Glucosa Cuerpos cetónicos	
Intestino	Glucosa Glutamina	
Hígado	Glucosa Amino ácidos Ácidos grasos	
Tejido adiposo	Glucosa Ácidos grasos	
Músculo	Glucosa Ácidos grasos Lactato Cuerpos cetónicos Amino ácidos de cadena ramificada	Lactato Alanina y glutamina
Riñón	Glucosa Ácidos grasos Cuerpos cetónicos Lactato Glutamina (en acidosis)	Glucosa (procedente de gluconeogénesis) *Importante durante ayuno prolongado*

RINCIPALES SUSTRATOS ENERGÉTICOS EN LOS DISTINTOS ÓRGANOS/TEJIDOS



NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes

Amélio F. Godoy-Matos ✉, Wellington S. Silva Júnior & Cynthia M. Valerio

Diabetology & Metabolic Syndrome **12**, Article number: 60 (2020) | Cite this article

adipose tissue (AT)
hepatic glucagon resistance (GR)
amino acids (AAs)
dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)
SAT subcutaneous adipose tissue
SNS sympathetic nervous system
VAT visceral adipose tissue

https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-020-00570-y

SÍNDROME METABÓLICO Y CONTRIBUCIÓN A OTRAS PATOLOGÍAS

Ateroesclerosis subclínica:
La aterosclerosis asintomática se denomina en general aterosclerosis subclínica,

Síndrome metabólico en niños
Su presencia en la infancia aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en la adultez.

Factores modificables:
- Dieta poco saludable
- Sedentarismo
- Trastornos del sueño
- Estrés crónico

Factores no-modificables:
- Genética: Predisposición hereditaria a obesidad, dislipidemia o resistencia a la insulina.
- Historia familiar
- Epigenética

TEJIDOS GLUCOSA-DEPENDIENTES

Tejido/Tipo celular	Glucosa	Cuerpos cetónicos
Globulos rojos		
Linfocitos		
Retina		
Riñón: médula	+	
Riñón: córtex	+	
Mucosa intestinal	+	
Cerebro	+	

Consumo diario de glucosa en tejidos gluco-dependientes, se basa en necesidades del cerebro:

- **120 g de glucosa/día es lo que requiere el cerebro** en condiciones basales sin grandes esfuerzos mentales.

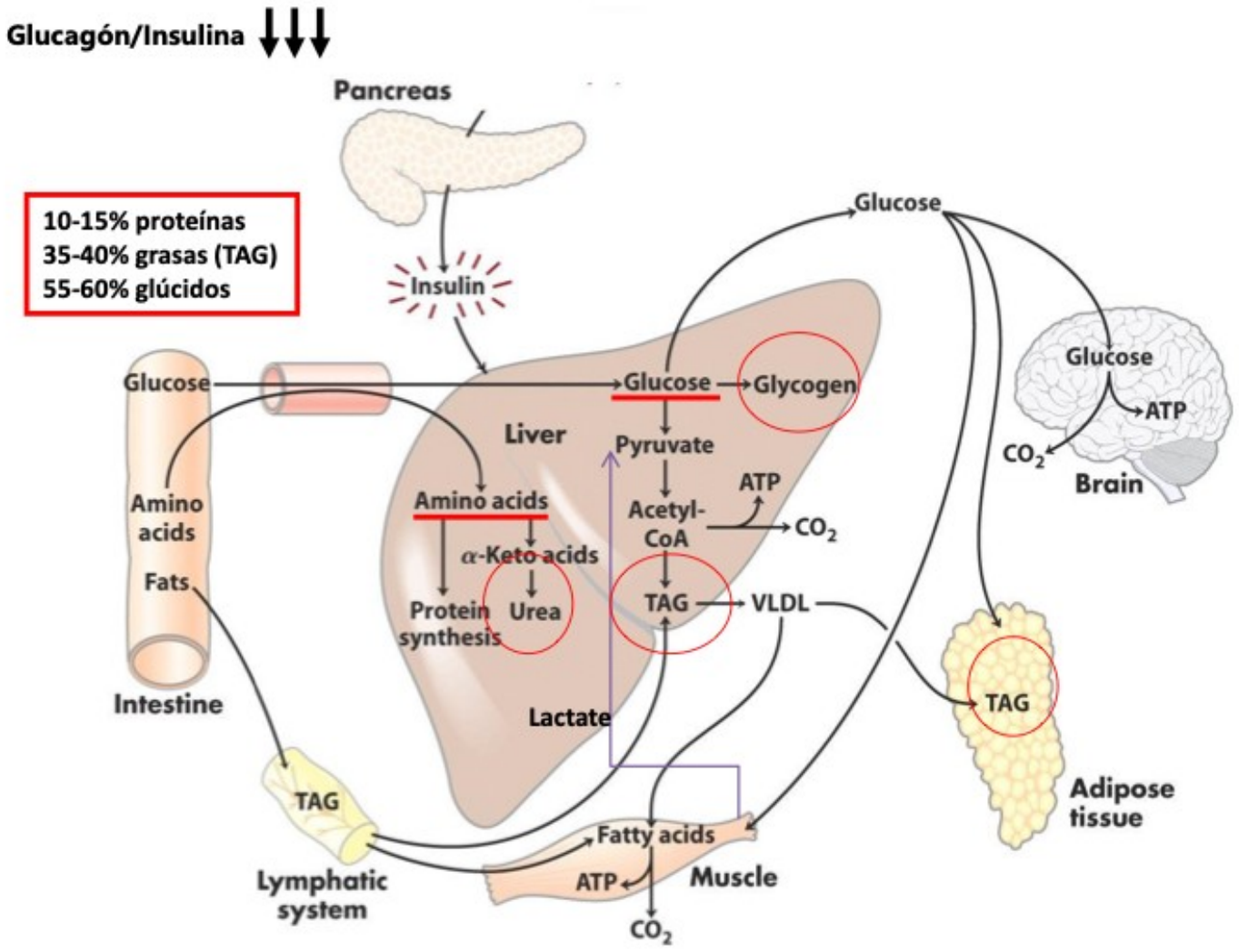
- Requiere un aporte constante de glucosa por la baja reserva de glucógeno.

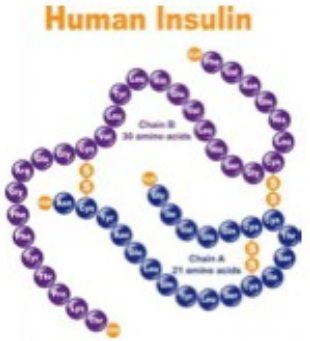
- **Otros tejidos gluco-dependientes consumirían en total de 60-65 g/día glucosa**, por lo que el consumo sería de 180-185 g/día que deberíamos añadirle el consume variable de glucosa por parte de músculo (mínimo en condiciones de reposo: 20 g; pero si tenemos actividad muscular 80-120g).

➜ El consumo de glucosa es de 200-300 g/día.

➜ En dietas lipídicas, si los 200 g al día no son suministrados, el hígado debe generar la glucosa *de novo* mediante precursores.

Acción de la insulina: alimentación





REPASO

Prof. Ernesto Estornell

TABLA 23–3 Efecto de la insulina sobre la glucosa sanguínea: captación de glucosa por las células y almacenamiento como triacilgliceroles y glucógeno

Efecto metabólico	Enzima diana
↑ Captación de glucosa (músculo, adiposo)	↑ Transportador de glucosa (GLUT4)
↑ Captación de glucosa (hígado)	↑ Glucoquinasa (aumento de la expresión)
↑ Síntesis de glucógeno (hígado, músculo)	↑ Glucógeno sintasa
↓ Degradación de glucógeno (hígado, músculo)	↓ Glucógeno fosforilasa
↑ Glucólisis, producción de acetil-CoA (hígado, músculo)	↑ PFK-1 (por ↑ PFK-2) ↑ Complejo de la piruvato deshidrogenasa
↑ Síntesis de ácidos grasos (hígado)	↑ Acetil-CoA carboxilasa
↑ Síntesis de triacilgliceroles (tejido adiposo)	↑ Lipoproteína lipasa

CAPTACIÓN CELULAR DE LA GLUCOSA

Existen unos 13 tipos diferentes glicoproteínas transportadoras de glucosa denominadas *glucosa permeasas* (GLUT), en múltiples células del organismo, que la interiorizan por difusión facilitada y que se diferencian por su distribución, sensibilidad hormonal y afinidad por el azúcar.

Capatación basal de glucosa

Transportador	Tejido	Características
GLUT1	Muy distribuido	Elevada afinidad (Km = 1 mM) por la glucosa
GLUT2	Riñón, hígado, intestino y células β del páncreas	Baja afinidad (Km = 17 mM) por la glucosa. Transporta también fructosa
GLUT3	Cerebro	Elevada afinidad (Km < 1 mM) por la glucosa
GLUT4	Músculos cardíaco y esquelético, y tejido adiposo	Transportador de glucosa sensible a la insulina. Km = 5 mM, similar a la concentración plasmática
GLUT5	Intestino delgado y riñón	Alta especificidad a la fructosa
GLUT6	Leucocitos y cerebro	Transportador de glucosa (Km = 5 mM). Se expresa predominantemente en el cerebro, los leucocitos y el bazo
GLUT7	Intestino delgado, colon, testículos, próstata	Transportador en el retículo endoplásmico

Los **tejidos glucosa-dependientes captan eficientemente glucosa vía los transportadores GLUT 1 y GLUT 3**:

· De muy alta afinidad por glucosa (baja Km)
· No requieren acción insulínica

2. Homeostasis de la Glucosa: regulación hormonal

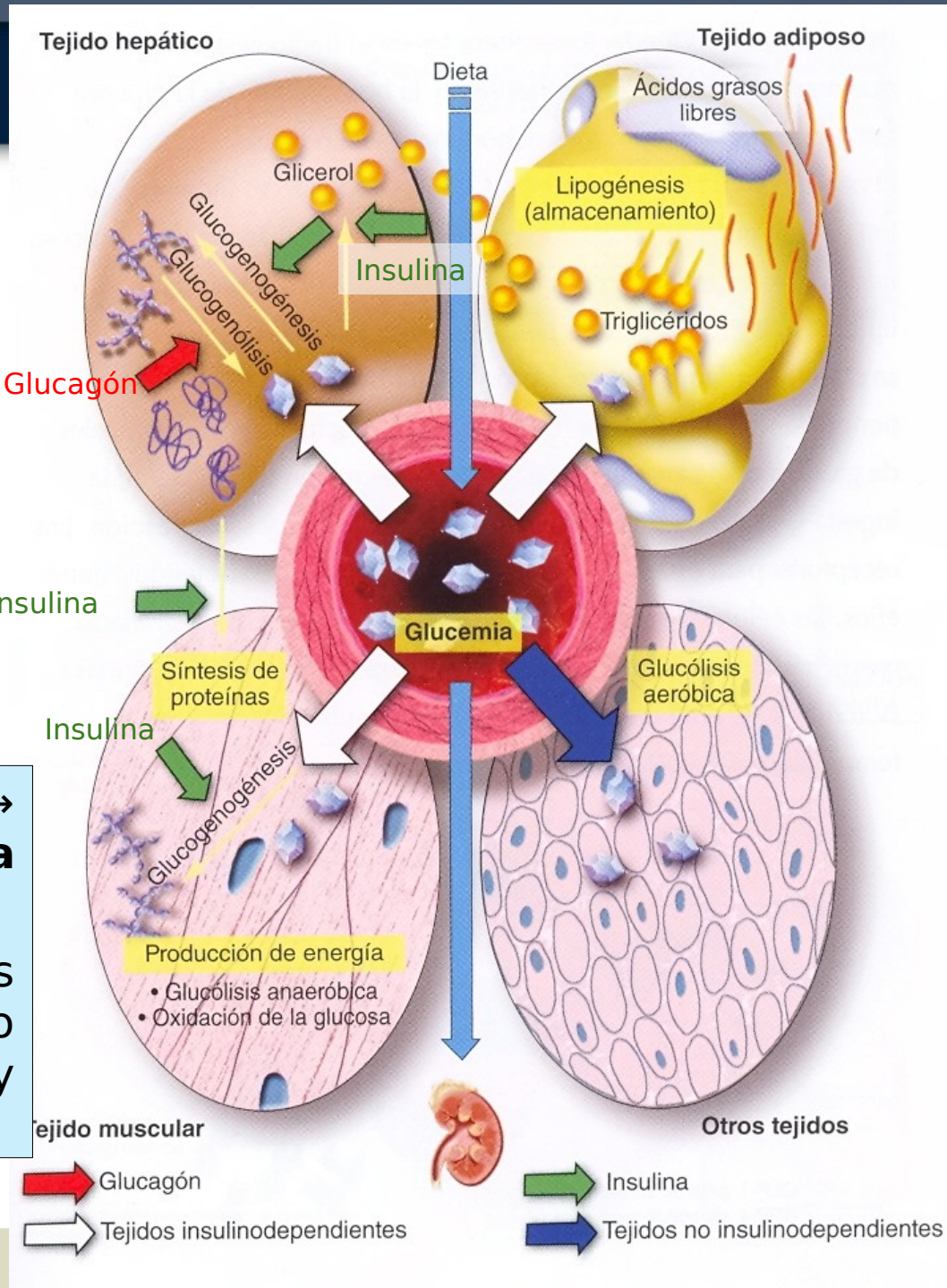
La glucosa es un combustible metabólico esencial para la mayoría de los tejidos (en particular cerebro, SNC y eritrocitos), pero concentraciones elevadas o muy bajas de glucosa en plasma producen daños tisulares. Por tanto, los niveles de glucosa en sangre (glucemia) deben estar estrechamente regulados.

Fisiológicamente **la concentración de glucosa en sangre se mantiene ESTABLE**:

- Rango muy estrecho: 3.5 - 6 mM (63-110 mg/dL)
- Y cualquiera que sea la situación considerada

- Degradación de glucógeno y gluconeogénesis hepática → liberación de glucosa a sangre → **aumento de la glucemia**.
- Captación y utilización de glucosa por los tejidos periféricos (en especial músculo y tejido adiposo) o almacenamiento en forma de glucógeno (hígado y músculo) → **disminución de la glucemia**.

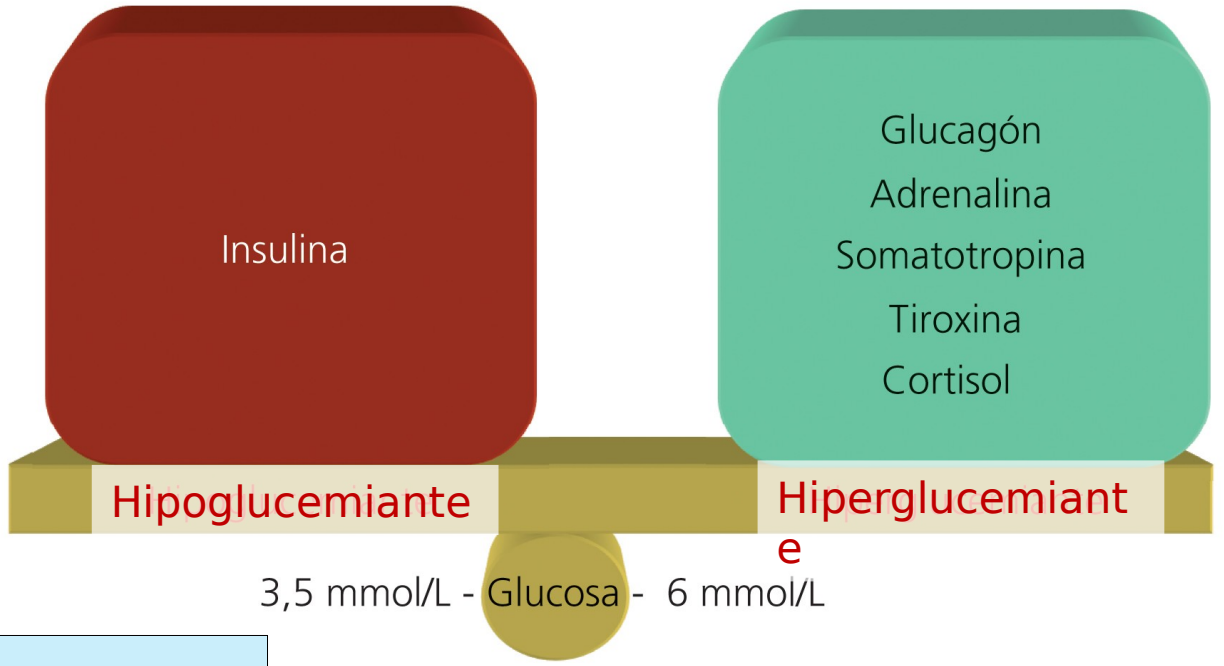
REGULACIÓN HORMONAL



CONTROL HORMONAL DE LA GLUCEMIA

La estabilidad de la glucemia es resultado del balance dinámico de:

- La acción hipoglucémica de la INSULINA
- El efecto hiperglucémico de las hormonas CONTRA-REGULADORAS



Papel activo del **HIGADO** en aporte a plasma/almacenamiento:
Regulación coordinada de:

- Glucolisis/gluconeogénesis
- Síntesis/degradación de glucógeno

Modulación de la utilización de glucosa por tejidos periféricos:
Es necesaria la acción de la insulina para la captación efectiva de la glucosa en musculo y tejido adiposo

→ **Balance INSULINA/GLUCAGÓN**

… y de otras hormonas reguladoras

Acción Hipoglucemiante

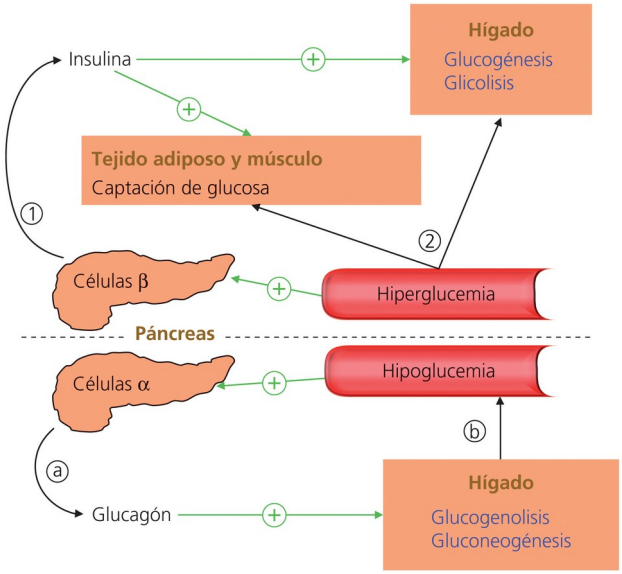
Acción inmediata

Acción Hiperglucemiante
Hormonas Contra-reguladoras

Acción inmediata

Acción a largo plazo

Hormonas implicadas en la homeostasis de la glucosa		
Hormona	**Acciones principales**	**Tejido**
Insulina (Páncreas)		M, A H, M *(H, M / H, A)* H H, M *(H / A / M)*
Glucagón (Páncreas)		H H *(H / A)*
Adrenalina		H, M *(A)*
Hormona del crecimiento		H *(A)*
Cortisol		H H *(M)*
	Utilización tisular de Glucosa	H, M, A

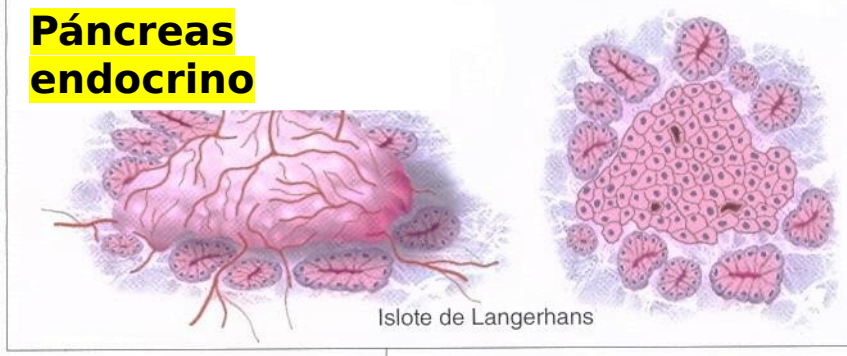


H = Hígado
M = Musculo
A = Tejido adiposo

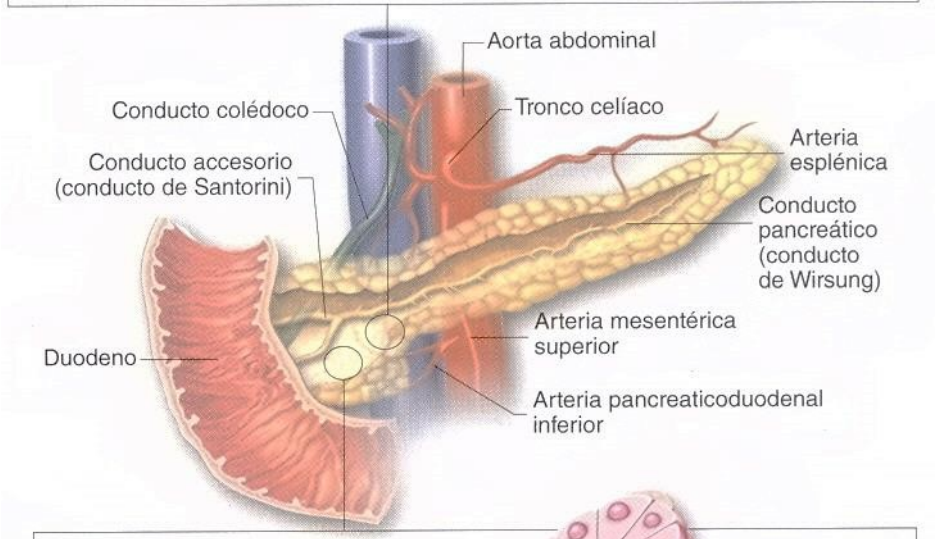
En cursiva, acciones en rutas distintas al metabolismo glucídico

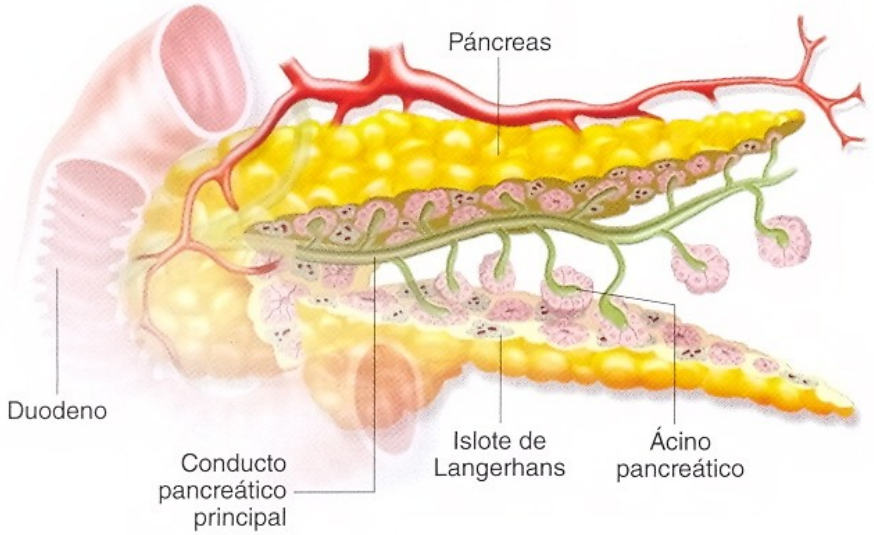
DETALLE DE LA ANATOMÍA PANCREÁTICA

Páncreas endocrino

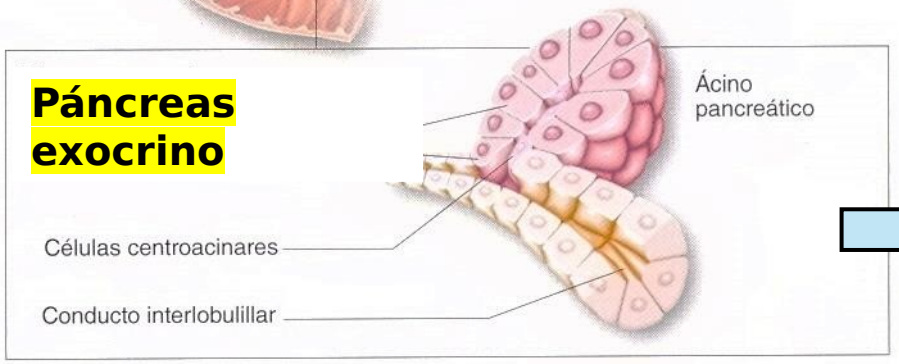


Produce **hormonas** (insulina, glucagón, somatostatina, etc.)





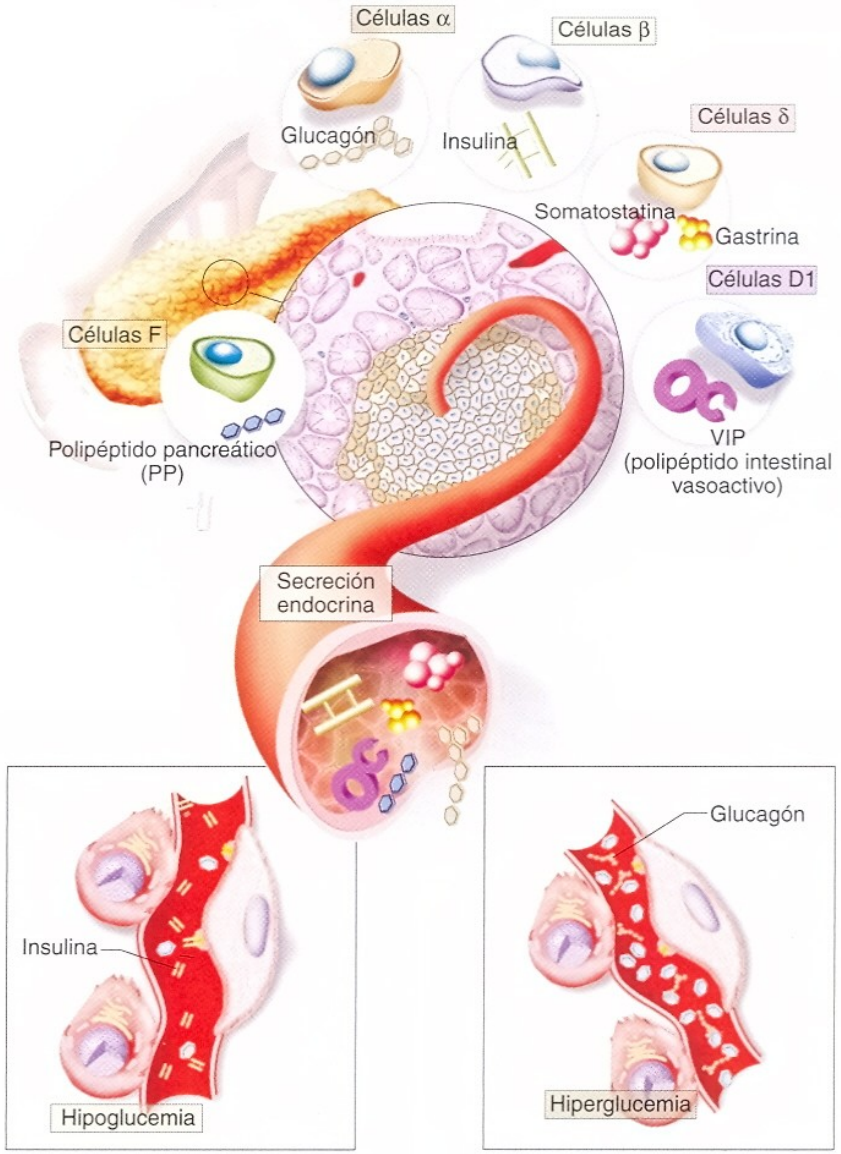
Páncreas exocrino

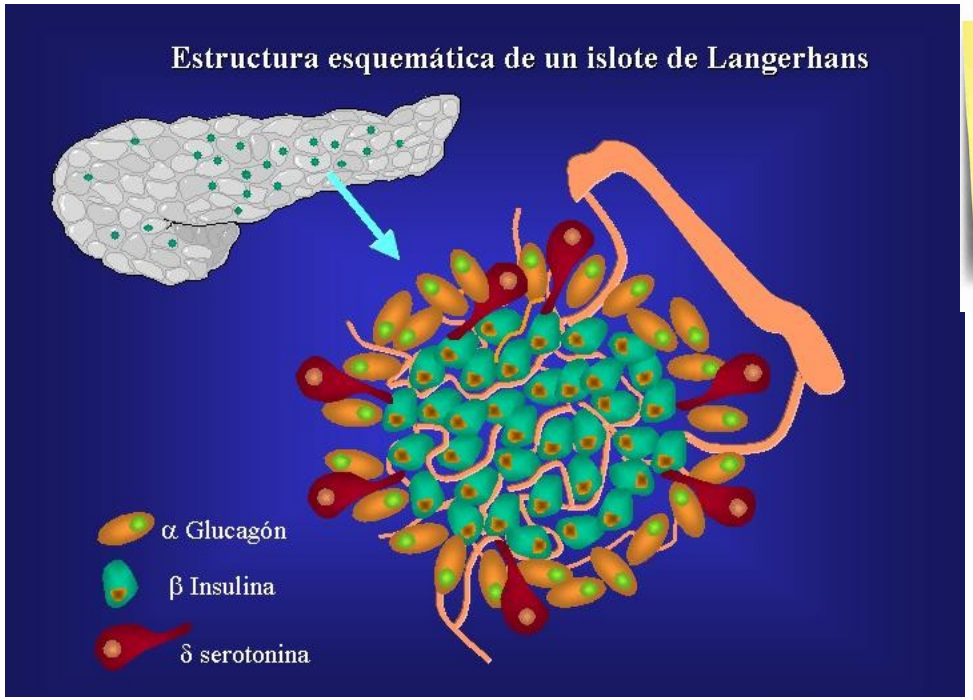


Segrega **jugo pancreático**, que contiene **enzimas digestivas** que pasan al intestino delgado

80-85 % del páncreas

PÁNCREAS ENDOCRINO: ISLOTE DE LANGERHANS





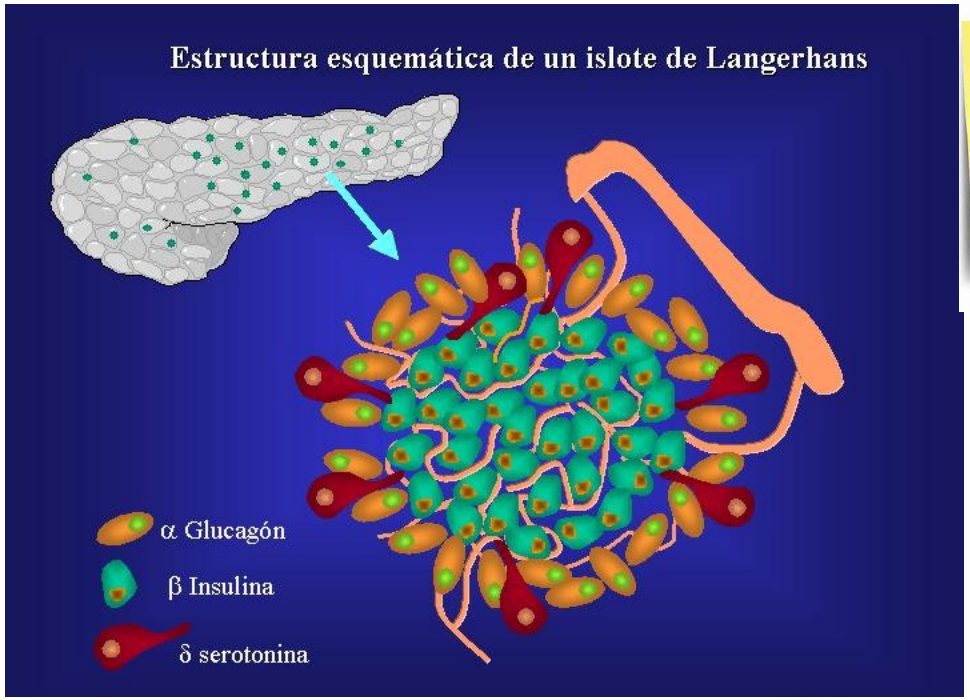
REPASO

10^6 islotes/páncreas

Células α – Glucagón
Células β – Insulina
Células δ – Somatostatina, gastrina
Células D1 – VIP
Células F – Polipéptido pancreático

PÁNCREAS ENDOCRINO: ISLOTE DE LANGERHANS

Célula	Ubicación típica	Hormona que secreta	Función principal
α (alfa)	Periferia del islote	**Glucagón**	Eleva la glucosa en sangre (gluconeogénesis).
β (beta)	Centro del islote	**Insulina**	Disminuye glucosa en sangre (captación y almacenamiento).
δ (delta)	Dispersas por el islote	**Somatostatina**	Inhibe insulina, glucagón y secreciones digestivas.
PP (F)	Región posterior del páncreas	**Polipéptido pancreático**	Regula función exocrina del páncreas y motilidad gastrointestinal.
ε (épsilon)	Muy escasas	**Grelina**	Estimula el apetito; tiene rol en metabolismo energético.



REPASO

10^6 islotes/páncreas

- Alta **vascularización y inervación**: permiten rápida respuesta hormonal.
- Las células **β están más al centro**, rodeadas por las α y otras, lo que facilita el **control paracrina** (una célula regula a otra vecina).

Células α – Glucagón
Células β – Insulina
Células δ – Somatostatina, gastrina
Células D1 – VIP
Células F – Polipéptido pancreático

ORGANIZACIÓN CELLULAR DEL PÁNCREAS

nature

Explore content | About the journal | Publish with us | Subscribe

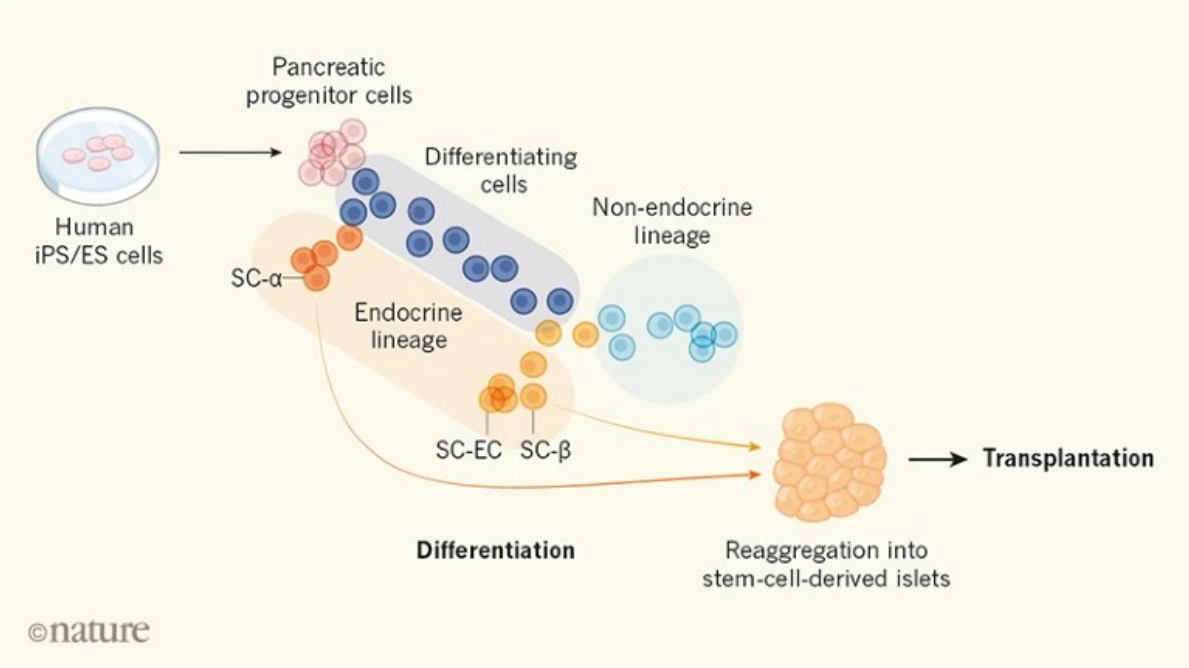
nature > news & views > article

NEWS AND VIEWS | 08 May 2019

A map of β-cell differentiation pathways supports cell therapies for diabetes

The use of stem-cell-derived β-cells to replace those destroyed in pancreatic islets has the potential to cure diabetes. A new analysis provides a deep mechanistic understanding of islet-cell differentiation from stem cells.

By Fabian J. Theis & Heiko Lickert



ORGANIZACIÓN CELLULAR DEL PÁNCREAS

nature metabolism

Article

https://doi.org/10.1038/s42255-023-00876-x

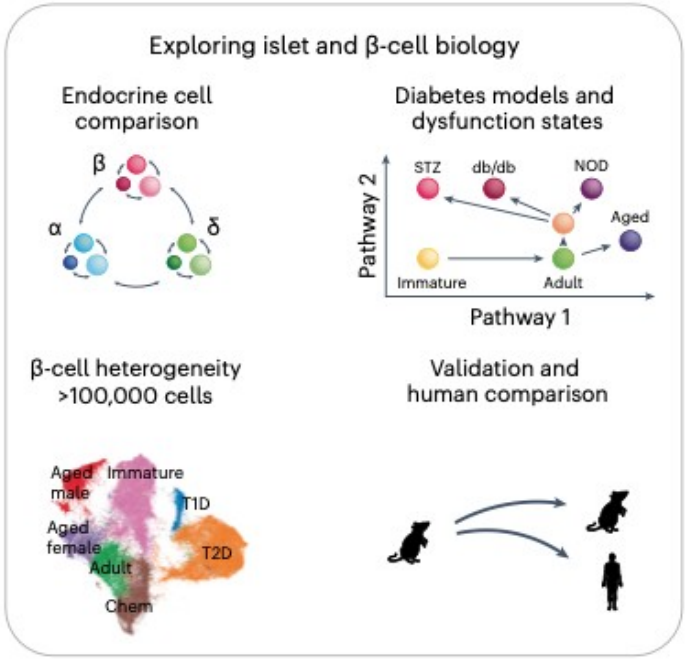
Delineating mouse β-cell identity during lifetime and in diabetes with a single cell atlas

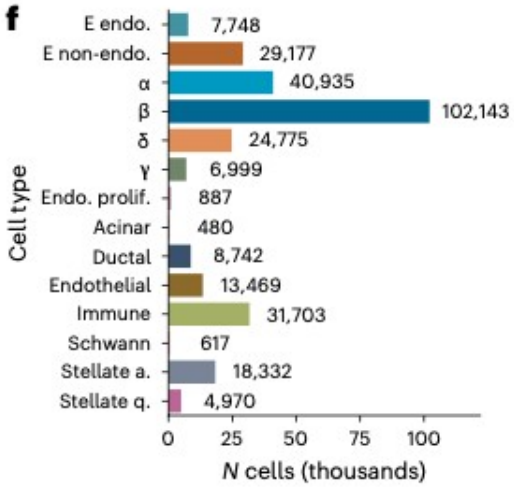
Received: 21 December 2022

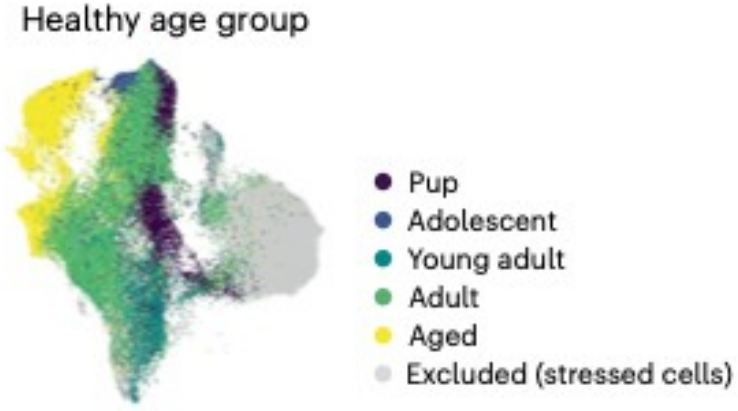
Accepted: 26 July 2023

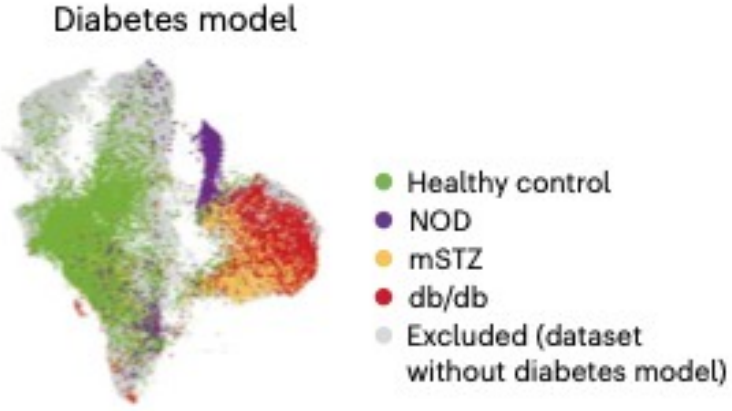
Published online: 11 September 2023

Karin Hrovatin[1,2], Aimée Bastidas-Ponce[3,4,5], Mostafa Bakhti[3,4], Luke Zappia[1,6], Maren Büttner[1,7,8], Ciro Salinno[3,4,5], Michael Sterr[3,4], Anika Böttcher[3,4], Adriana Migliorini[3,4,9], Heiko Lickert[3,4,5] & Fabian J. Theis[1,2,6]









Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP)

ORGANIZACIÓN CELLULAR DEL PÁNCREAS

nature communications

Article

https://doi.org/10.1038/s41467-024-55415-3

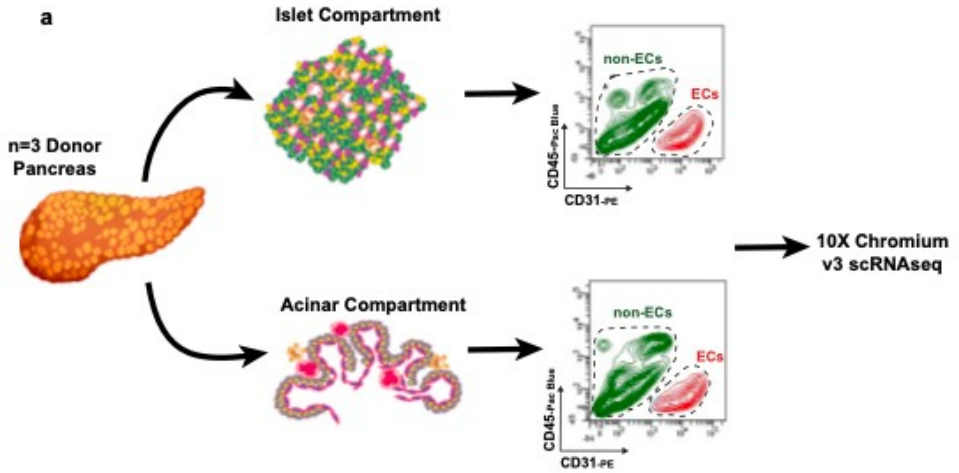
Single-cell atlas of human pancreatic islet and acinar endothelial cells in health and diabetes

Received: 20 February 2023

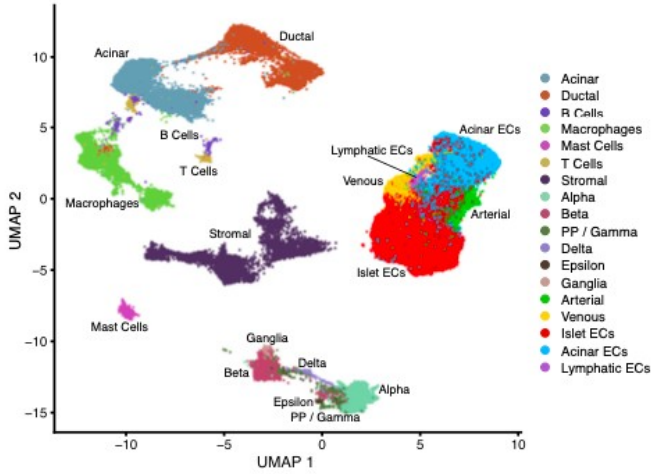
Accepted: 10 December 2024

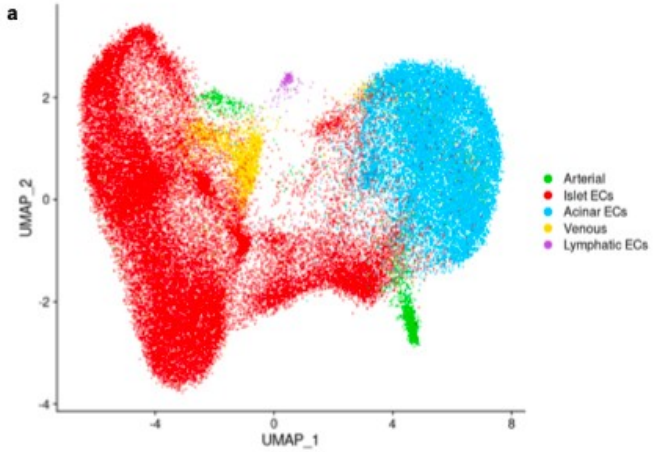
Published online: 06 February 2025

Rebecca Craig-Schapiro[1], Ge Li[2], Kevin Chen[2], Jesus M. Gomez-Salinero[2], Ryan Nachman[2], Aleksandra Kopacz[2], Ryan Schreiner[2], Xiaojuan Chen[3], Qiao Zhou[2,4], Shahin Rafii[2] & David Redmond[2]



Pancreatic islets are one of the most extensively arborized tissues and choreograph the complex control of endocrine hormone production and regulation of metabolic homeostasis. As such, ISECs have developed specialized vascular structural features, namely elaborate, high-density fenestrations to allow for rapid diffusion of hormones into the circulation and dynamic, fine-tuning of glucose homeostasis

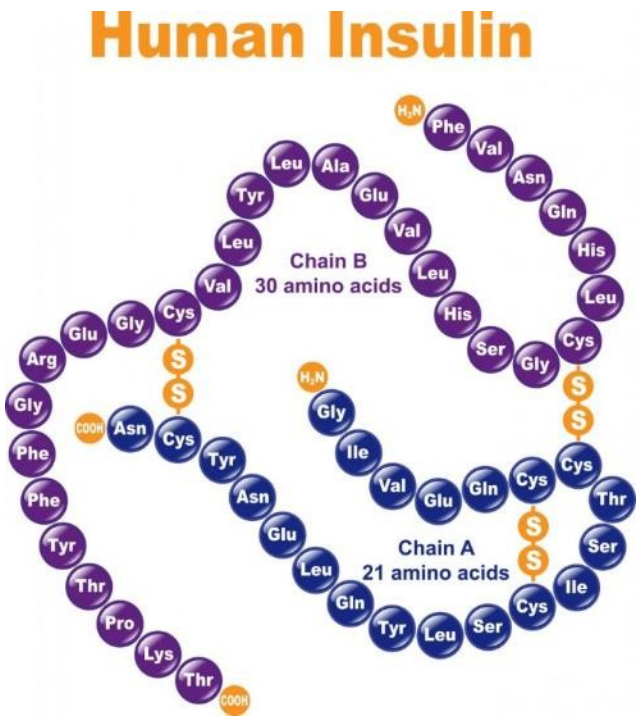


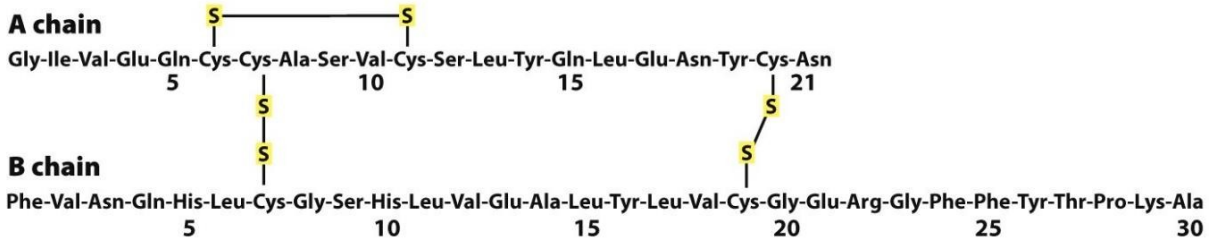


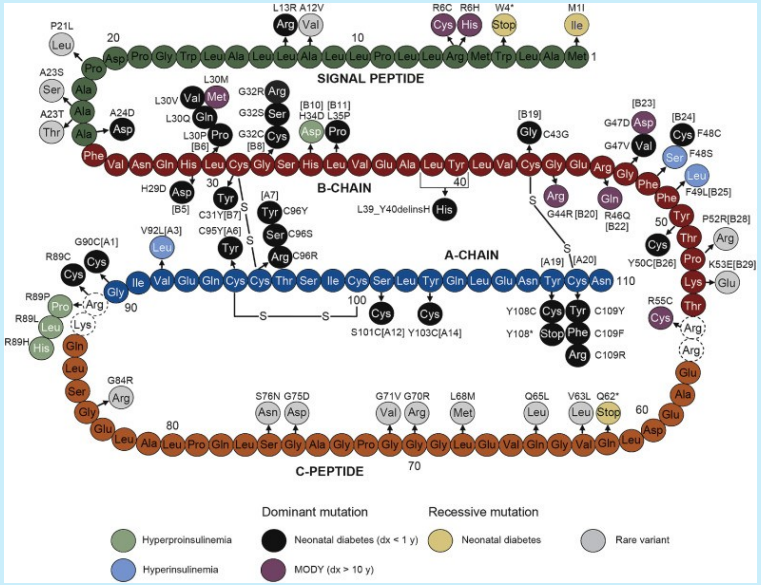
ESTRUCTURA DE LA INSULINA

51 aa: dos cadenas (A y B) unidas por puentes S-S

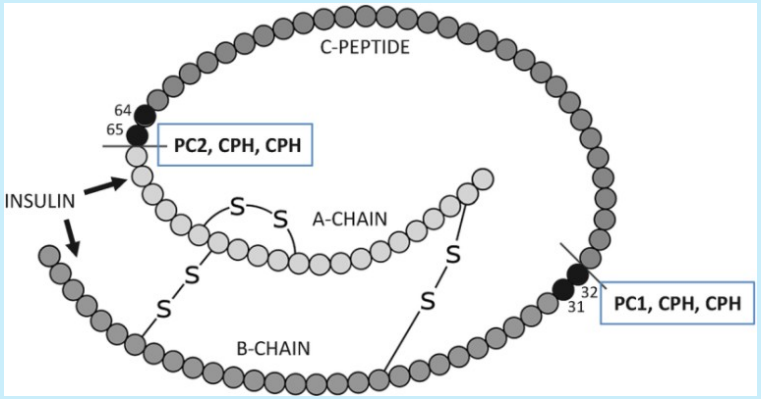
Producto de un único gen (*INS*) → Proinsulina (86 aa)







Preproinsulina (100 aa)

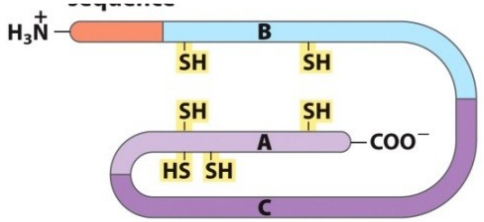


Proinsulina (86 aa)

REPASO

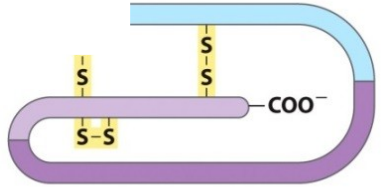
BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN DE INSULINA

Preproinsulina



Signal sequence

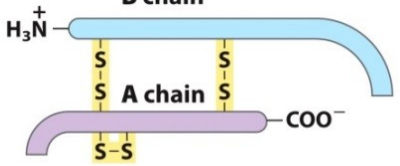
Proinsulina



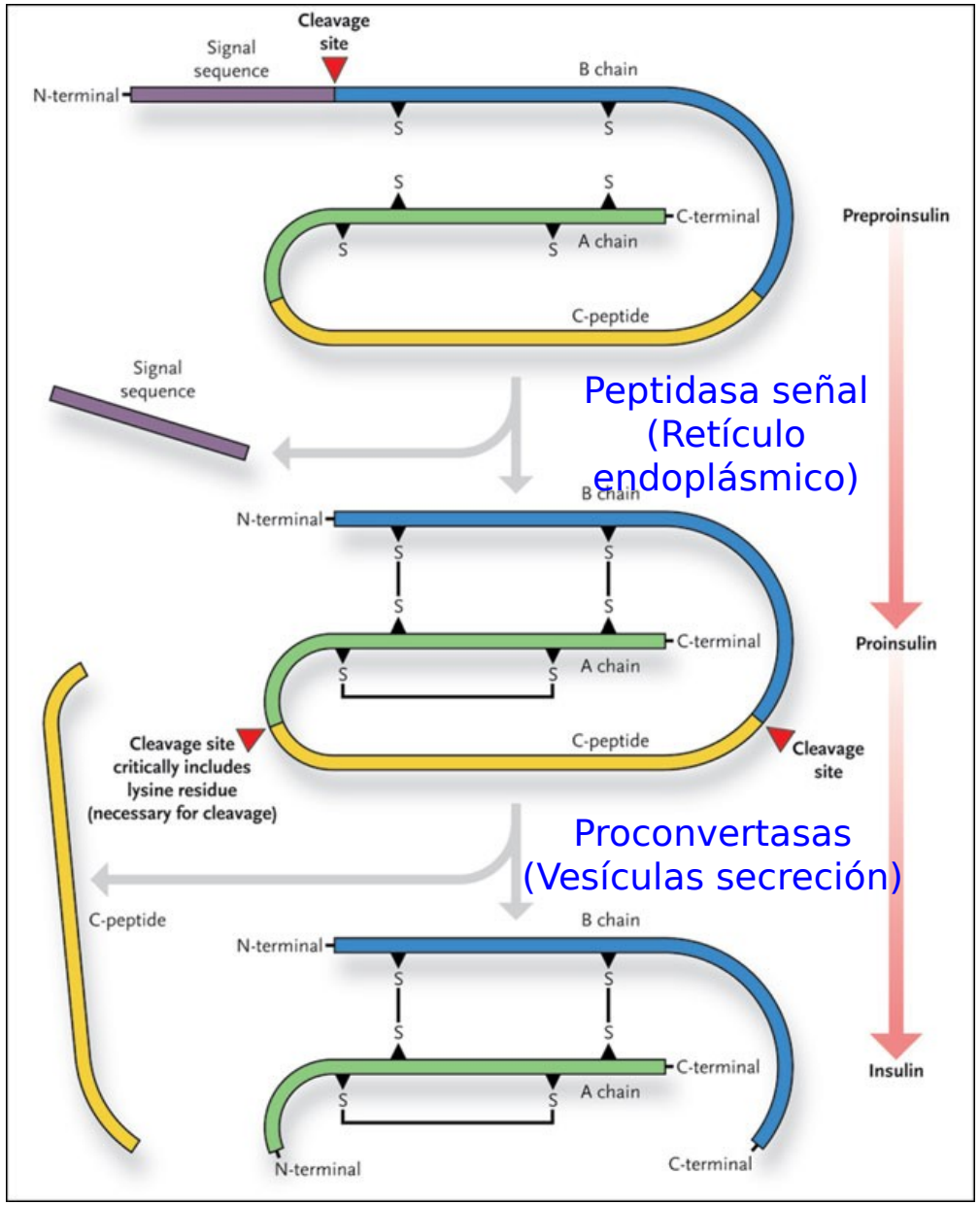
Proinsulina (9000 Da)

C peptide

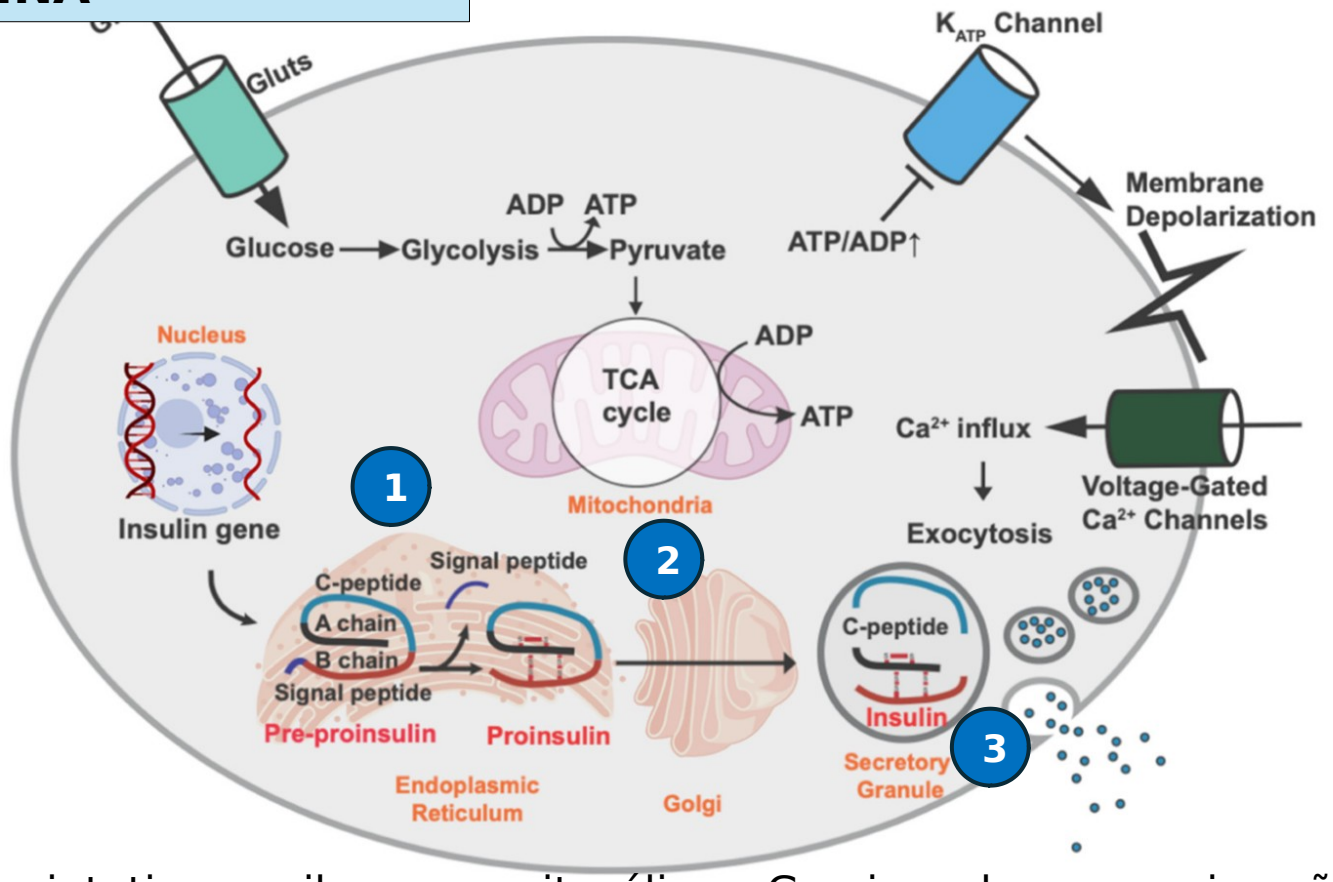
Mature insulin



Insulina madura (5800 Da)



BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN DE INSULINA

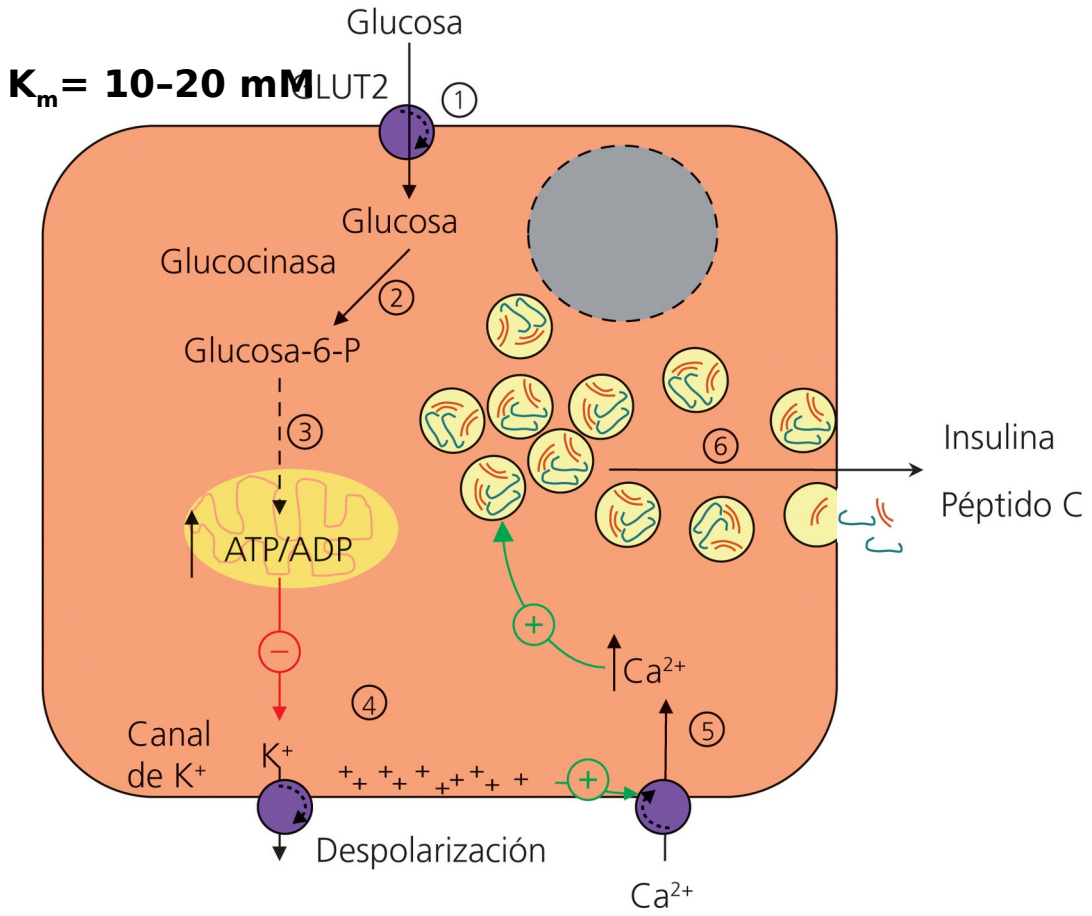


1) La <u>preproinsulina</u> se sintetiza en ribosomas citosólicos. Gracias a la secuencia señal, la preproinsulina se dirige al lumen del retículo endoplasmático, donde se corta la secuencia señal para producir <u>pro-insulina</u>.

2) La pro-insulina entra en la vía secretora, atraviesa el complejo de Golgi y se empaqueta en vesículas de secreción.

3) Dentro de las vesículas de secreción, diferentes proteasas cortan la proinsulina en 2 posiciones diferentes para producir la <u>insulina madura</u> y el <u>péptido c</u>, que se secretan en cantidades

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA (Células β pancreáticas)



Respuesta inmediata

1) Entrada de glucosa (**GLUT2**).
2) Fosforilación de la glucosa por la glucoquinasa.
3) Oxidación de la glucosa y producción de ATP.
4) Inhibición del canal de K^+ sensible al ATP en la membrana plasmática de la célula beta.
5) Despolarización de la membrana y entrada de **calcio** (canal de calcio sensible a voltaje).
6) Fusión (dependiente de calcio) de las vesículas de secreción con la membrana plasmática y secreción de insulina (y de péptido C).

Se secreta en primer lugar la insulina ya sintetizada y empaquetada en las vesículas de secreción. La secreción de más insulina requiere nueva síntesis.

Respuesta tardía

- Aumento síntesis de insulina.

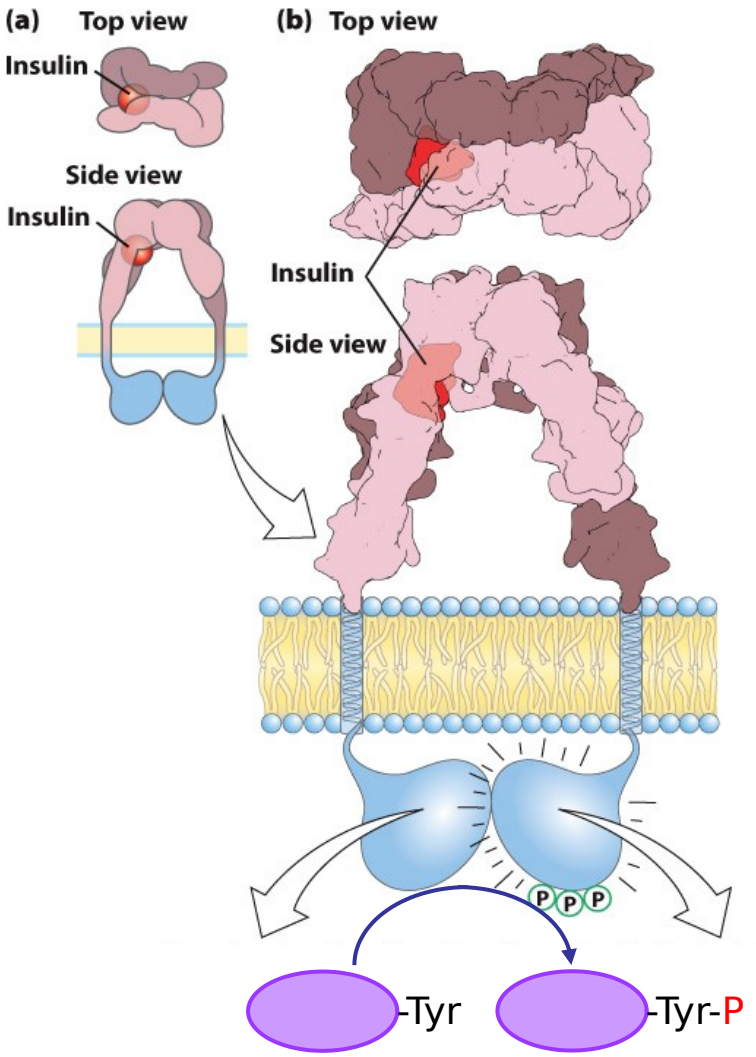
EFECTOS INTRACELULARES DE LA INSULINA (Unión al receptor en distintos tejidos)

Efectos inmediatos

- Cambio conformacional del receptor que produce la autofosforilación de las cadenas β, que fosforilan residuos de Tyr en proteínas diana.
- Modificación en la transcripción genética.
- Estimulación de la translocación del transportador de glucosa GLUT4 hasta la superficie celular.

Efectos a largo plazo

- Síntesis de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.
- Crecimiento celular.



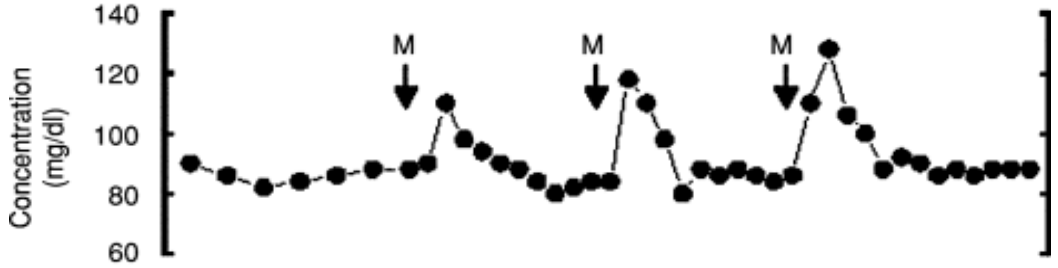
REPASO

(A) Vía dependiente de Ras y MAP quinasas

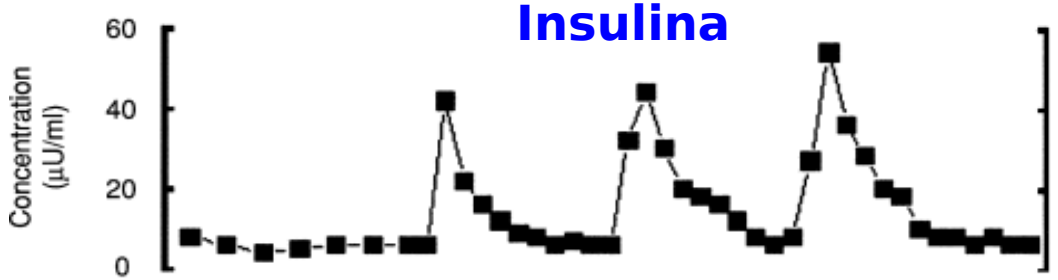
(B) Vía independiente de RAS (PIP_3)

Balance INSULINA/GLUCAGÓN

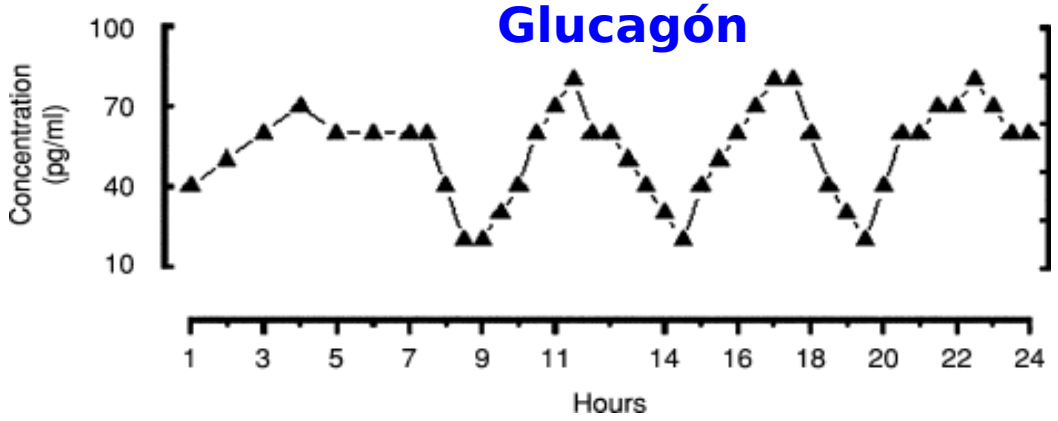
Glucosa



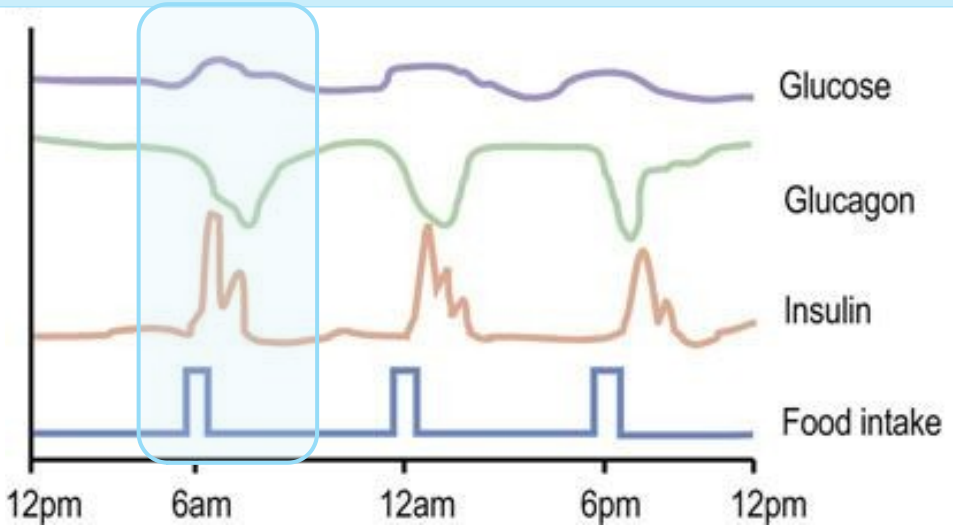
Insulina



Glucagón

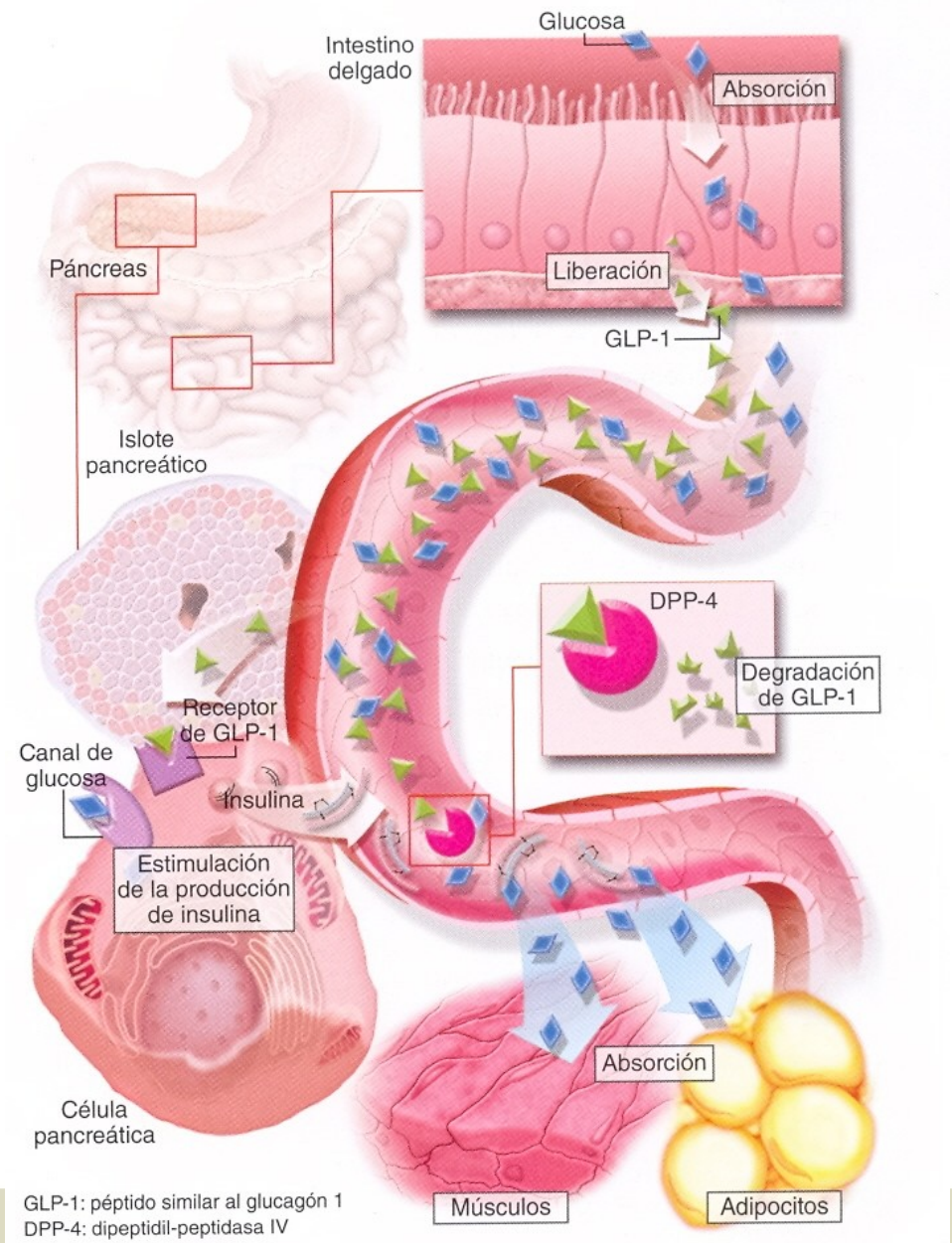


La **secreción de insulina es pulsátil de forma bifásica** proporcional al incremento de la glucemia. El segundo pico corresponde a una insulina sintetizada de *novo* que se prolonga en el tiempo hasta que la glucemia llegue a los valores normales (2-4 horas).



Hormona o sustrato (unidades)	*Muy bien alimentado*	*12 horas después de la absorción*
Insulina (μU/mL)	40	15
Glucagón (pg/mL)	80	100
Insulina/Glucagón	0,50	0,15
Glucosa (mM)	6,1	4,8
Ácidos grasos (mM)	0,14	0,6
Acetoacetato (mM)	0,04	0,05
β-Hidroxibutirato (mM)	0,03	0,10

LAS INCRETINAS



GLP-1: péptido similar al glucagón 1
DPP-4: dipeptidil-peptidasa IV

Hormonas liberadas por las células de la mucosa intestinal, en respuesta a la ingesta de carbohidratos y lípidos, que estimulan la secreción de insulina y regulan la homeostasis de la glucosa.

(La asimilación de la glucosa es más eficiente al ser administrada por vía oral que por vía intravenosa)

Péptido similar al glucagón 1 (GLP-1)

Posee receptores en diversos tejidos, incluidas las **células β del páncreas**.

GLP-1 es rápidamente degradado (semi-vida < 2 min) por el enzima **dipeptidil-peptidasa IV (DPP-4)**.

Análogos de las incretinas e inhibidores de la DPP-4 se utilizan en el tratamiento de la diabetes.

LAS INCRETINAS

AGONISTAS DEL GLP-1

Utilizado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Efecto en el **hipotálamo**: efecto saciante y disminución del apetito.

Función principal en **páncreas**:

- Controlar [Glucosa] sanguínea
- (+) secreción insulina
- (+) biosíntesis de insulina
- (-) síntesis de glucagón

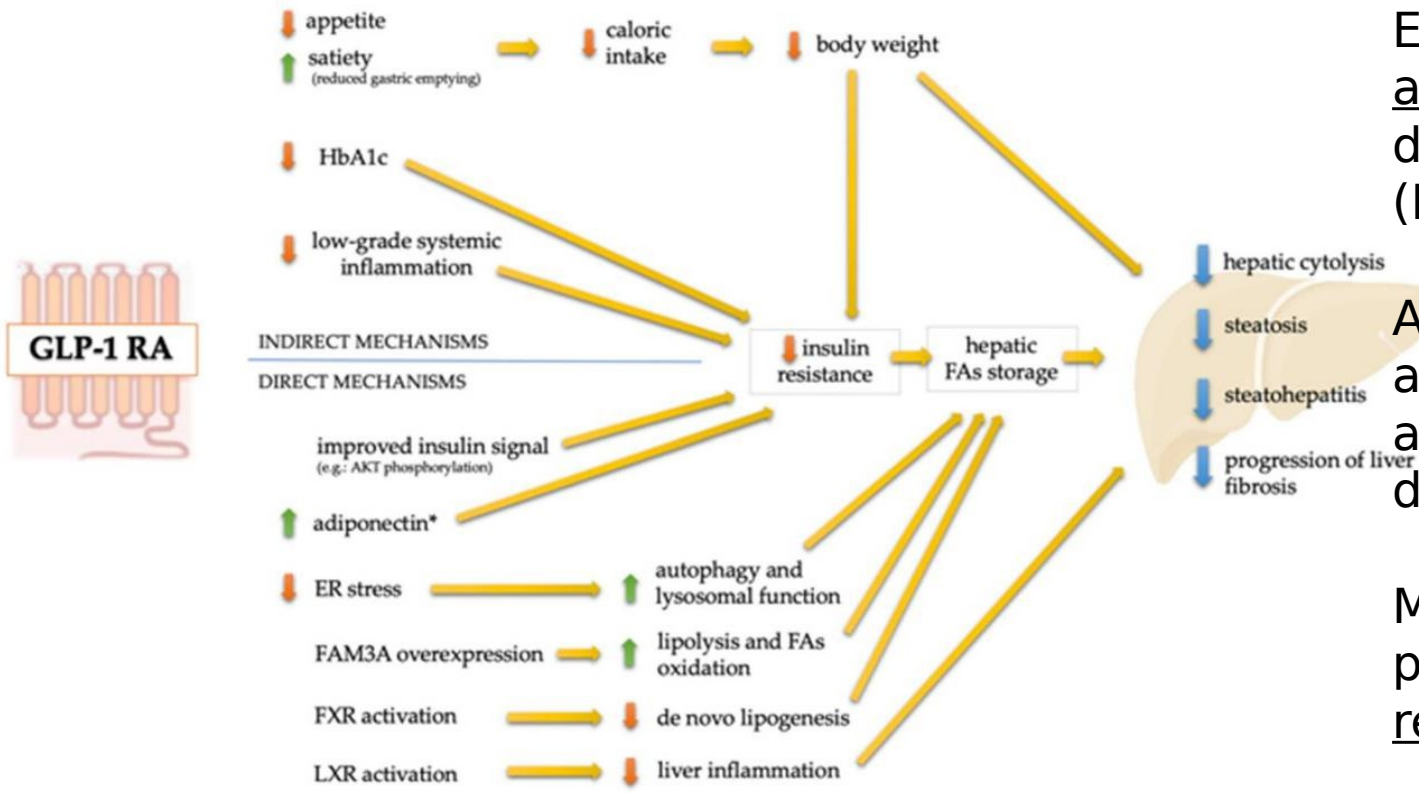
También utilizado como medicamento para tratar la obesidad.

¿Qué problemas se os ocurren que puede conllevar el tratamiento?

SALUD Y CIENCIA

Los padres de Ozempic y Wegovy ganan el Premio Princesa de Asturias de Investigación 2024

1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver ease: Current Evidence and Future Perspectives



J. Mol. Sci. **2023**, *24*(2), 1703;https://doi.org/10.3390/ijms24021703

Esta revisión de 2023 destaca el potencial de lo agonistas del receptor del GLP-1 en el tratamien de la enfermedad del hígado graso no alcohólic (NAFLD).

Aunque actualmente no hay ningún fármaco aprobado específicamente para la NAFLD, estos agentes se muestran prometedores a la hora de reducir la grasa hepática y la inflamación.

Más allá del control glucémico, los GLP-1 RA proporcionan una protección cardiovascular y renal significativa para los pacientes de alto rie

La evidencia clínica sugiere que estos fármacos pueden mejorar los marcadores histológicos de hígado graso

1034 | Nature | Vol 637 | 30 January 2025

Ozempic and other GLP-1 drugs have a range of side effects and benefits.

OBESITY DRUGS: HUGE STUDY IDENTIFIES NEW HEALTH RISKS

Weight-loss medicines such as Ozempic might raise a person's likelihood of developing certain conditions.

Compared with other diabetes medications, GLP-1 drugs were linked to a lower risk of dozens of conditions, including heart disease, stroke and kidney disease. They also lowered the risk of psychotic disorders by 18%, Alzheimer's disease by 12% and addiction disorders by an average of 13%.

- **Artritis (11% increase in arthritis risk)**
- **Pancreatitis (letal) (146% higher risk of pancreatitis)**

VISIÓN GENERAL de la HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

- El **mantenimiento de los niveles de glucemia** (rango fisiológico entre 3.9 – 5.2 mM) tiene una **importancia crítica** (vital) que transciende el mero papel de la glucosa como combustible energético.

- Tanto la **HIPOGLUCEMIA** como la **HIPERGLUCEMIA** tienen consecuencias muy graves, incluyendo en ambos casos riesgo de muerte

  - Con glucemias por debajo de 2.5 mM la captación de glucosa por el SNC está comprometida ➜ depresión del SNC, coma y muerte.

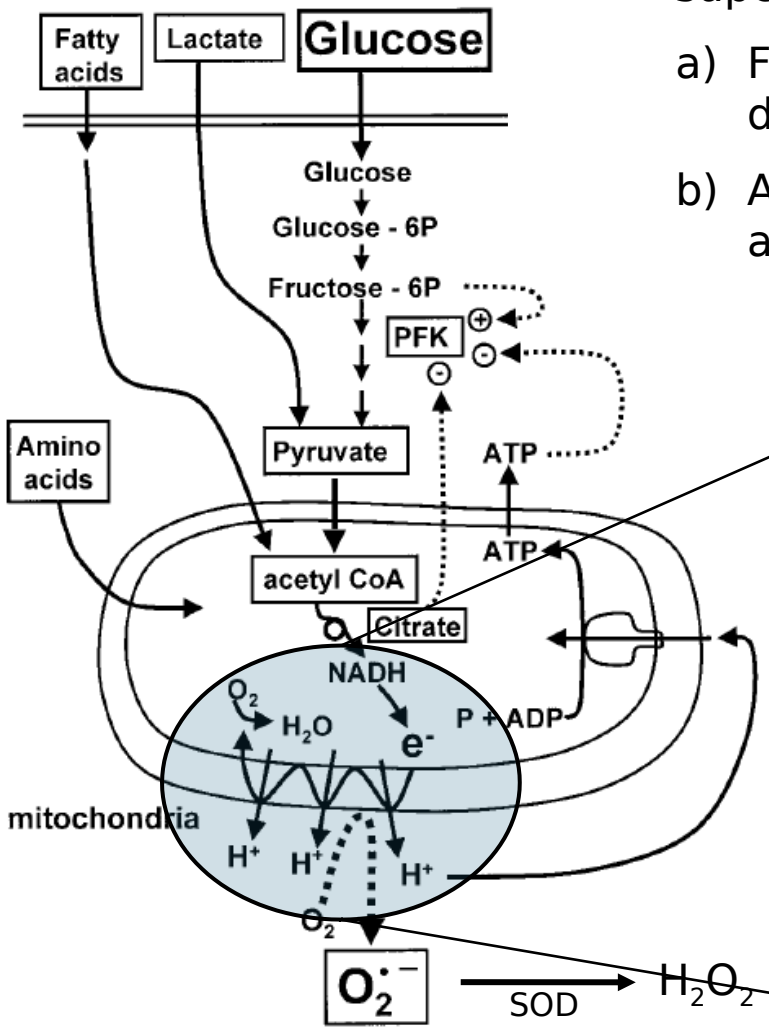
  - Si la glucemia es elevada (> 10 mM, muy grave si es > 20 mM):
    - Crisis Metabólicas agudas, con deshidratación y fallo renal, coma y muerte.
    - A largo plazo, la hiperglucemia recurrente causa daño irreversible en tejidos y órganos .

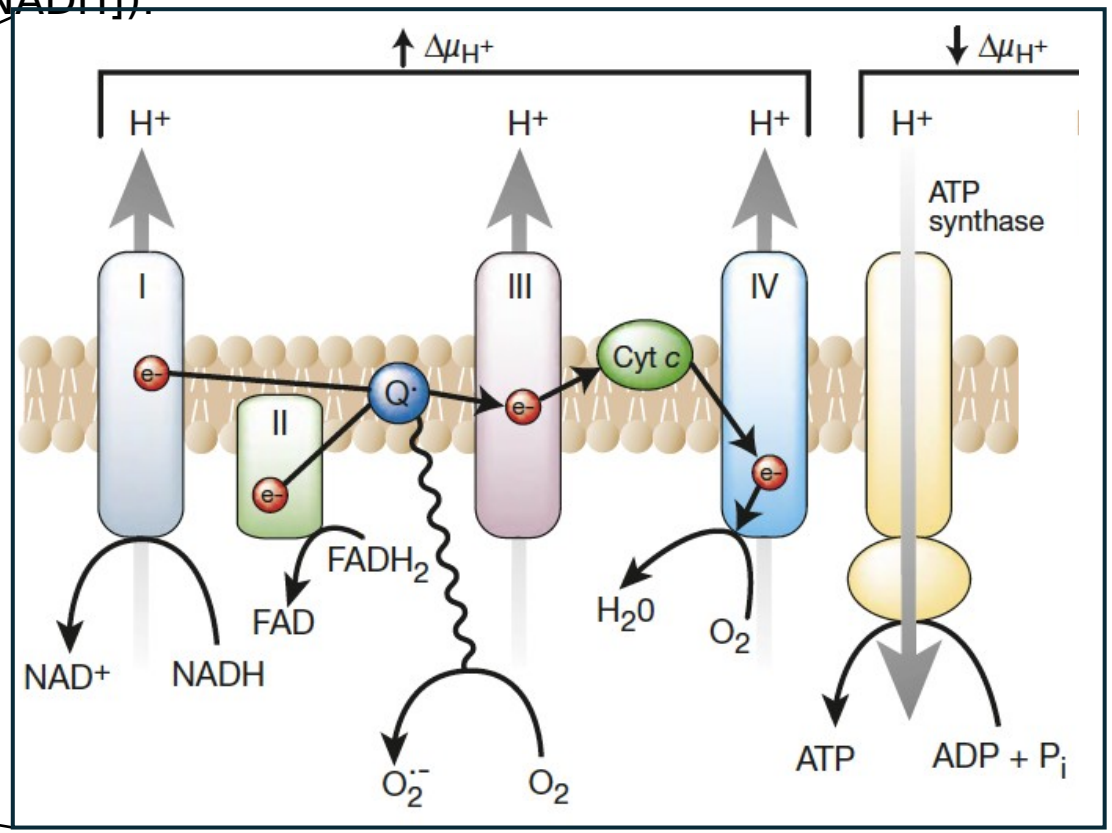
3. Metabolismo energético como fuente de estrés oxidativo

La cadena respiratoria mitocondrial es fuente muy significativa de superóxido, particularmente en dos condiciones:

a) Frente a elevada carga energética celular (= ↑ [ATP] y baja disponibilidad de ADP).

b) Ante un exceso en combustibles metabólicos (metabolismo oxidativo acelerado ➔ flujo ↑ [NADH]).





3. Definición de Diabetes Mellitus

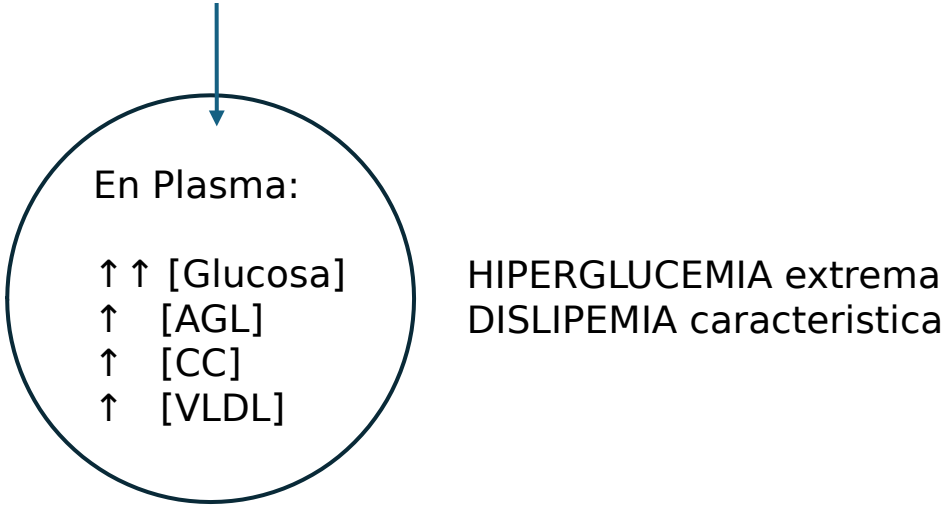
- Enfermedad metabólico-endocrina, crónica e ...incurable (?)

- Caracterizada por:

  déficit (absoluto o relativo) en INSULINA

  exceso en GLUCAGÓN

Como resultado → **Alteración en el control metabólico, que afecta al metabolismo de GLUCOSA, LÍPIDOS y PROTEINAS.**



AGL: ácidos grasos libres, CC: cuerpos cetónicos

Signos y síntomas de la Diabetes Mellitus

Poliuria, Polidipsia, Polifagia…

Hiperglucemia (tanto basal como posprandial)

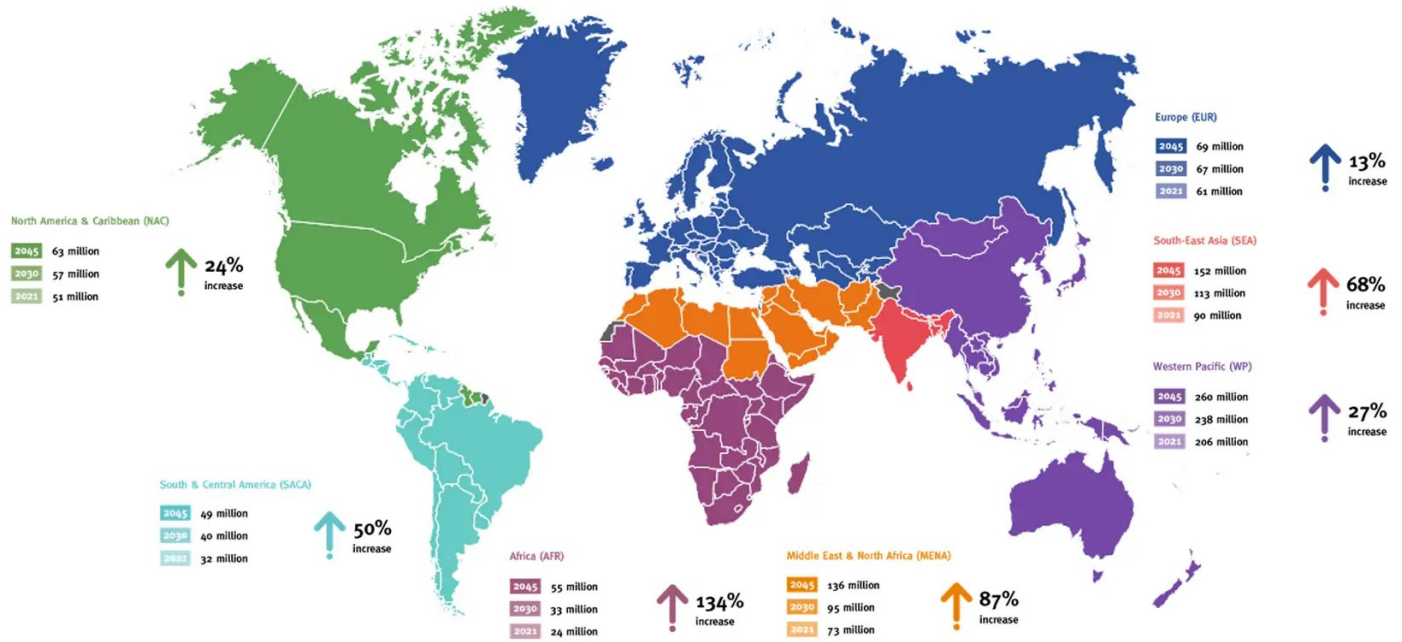
Dislipemia aterogénica ➜ con elevación de ácidos grasos libres (AGL) y VLDL circulantes, y alteración en metabolismo de VLDL, LDL y HDL

Diagnóstico y tratamiento ➜ OBJETIVO = normalizar glucemia

Crisis metabólica agudas (y recurrentes!) ➜ COMAS DIABÉTICOS
Complicaciones tardías (crónicas y a largo plazo) del paciente diabético ➜ DAÑO TISULAR DIABÉTICO

EPIDEMIOLOGIA

Según el Atlas de la Diabetes de la FID (Federación Internacional de Diabetes) (2021), el **10,5% de la población adulta** (20-79 años) tiene diabetes, y casi la mitad desconoce que padece esta enfermedad.



La diabetes en el mundo en 2021

537 millones

Aproximadamente **537 millones de adultos** (20-79 años) viven con diabetes.

643 millones en 2030

Se prevé que el número total de personas con diabetes aumente a **643 millones en 2030** y a **783 millones en 2045**.

3 en 4

3 de cada 4 adultos con diabetes **viven en países de renta baja y media**

Para 2045, las proyecciones de la FID indican que **1 de cada 8 adultos**, aproximadamente 783 millones, vivirá con diabetes, lo que supone un aumento del 46%.

Diabetes mellitus:

1. **Diabetes mellitus tipo 1 (DMT 1).** Debida a la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, produciendo una deficiencia absoluta de insulina.
2. **Diabetes mellitus tipo 2 (DMT 2).** Caracterizada por la resistencia a la acción de la insulina con pérdida progresiva de la secreción de insulina.
3. **Diabetes gestacional**
4. **Otros tipos específicos:**

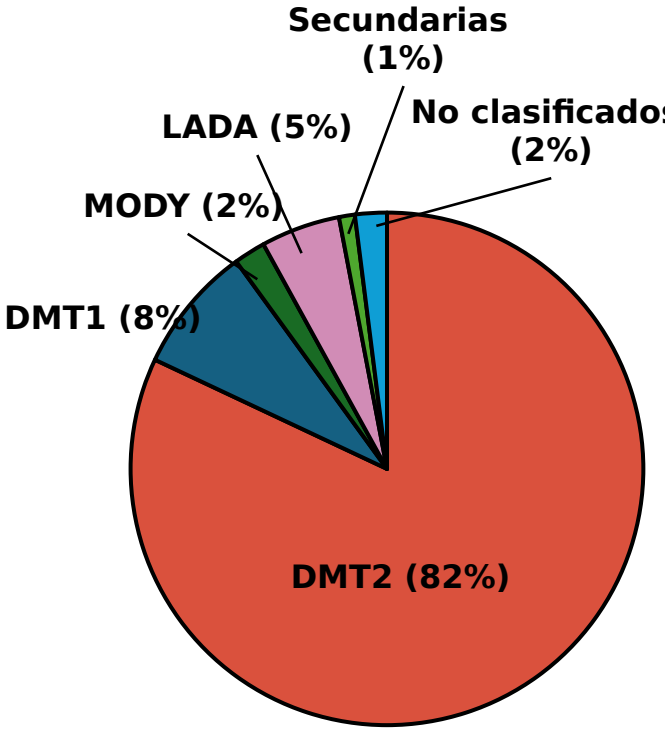
    a) Defectos genéticos en células β-pancreáticas (ej. Diabetes MODY y DM neonatal)

    b) Defectos genéticos en la acción de la insulina

    c) Enfermedades del páncreas exocrino

    d) Desordenes endocrinos (Síndrome Cushing; Acromegalia; Tirotoxicosis; Feocromocitoma)

    e) Iatrogénica (inducida por fármacos o tóxicos)



Espectro clínico de las diabetes

LADA = Diabetes autoinmune latente en adultos

4. Daño micro y macrovascular en la Diabetes Mellitus

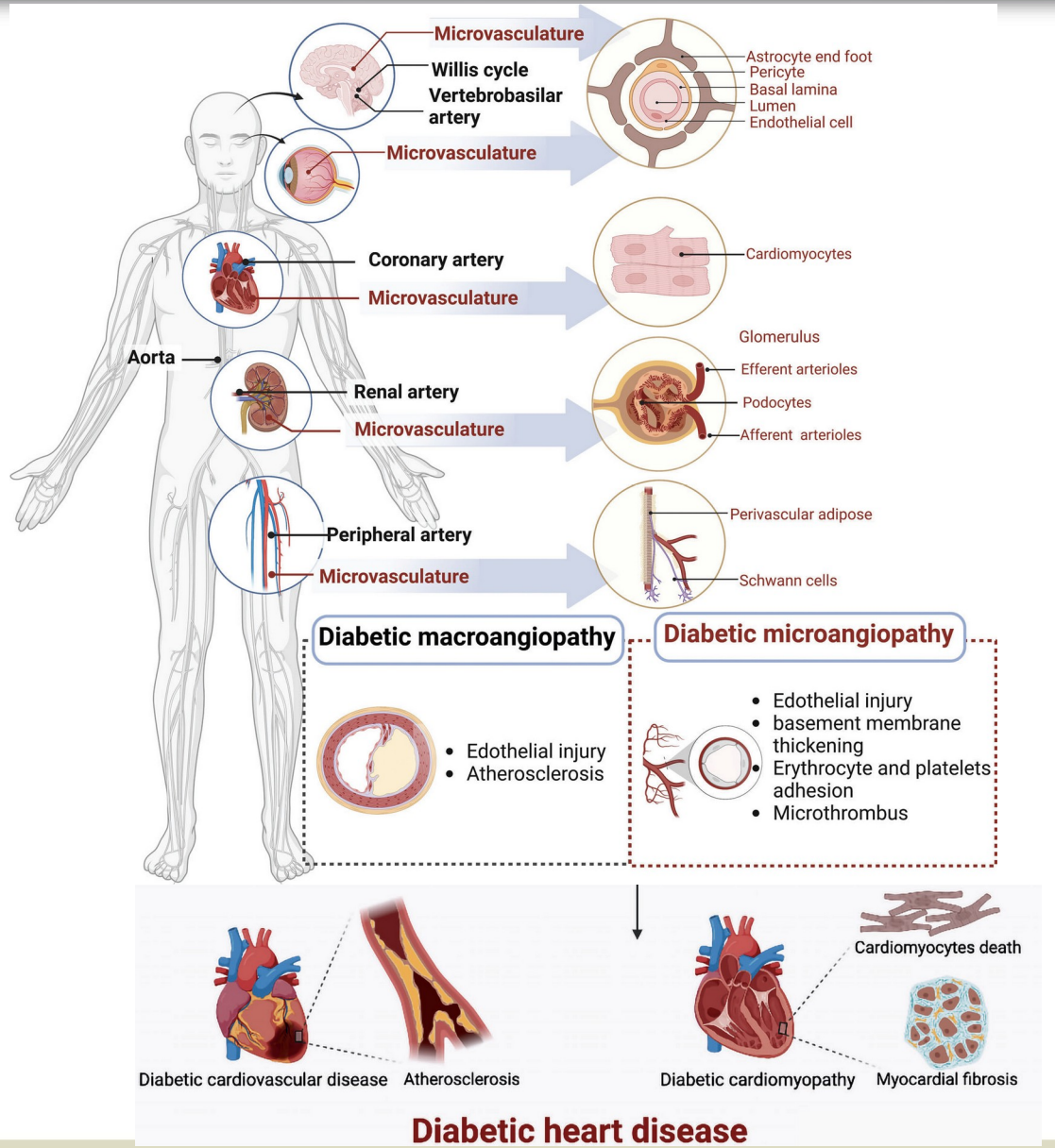
DAÑO TISULAR DIABÉTICO

Lesiones MICROVASCULARES

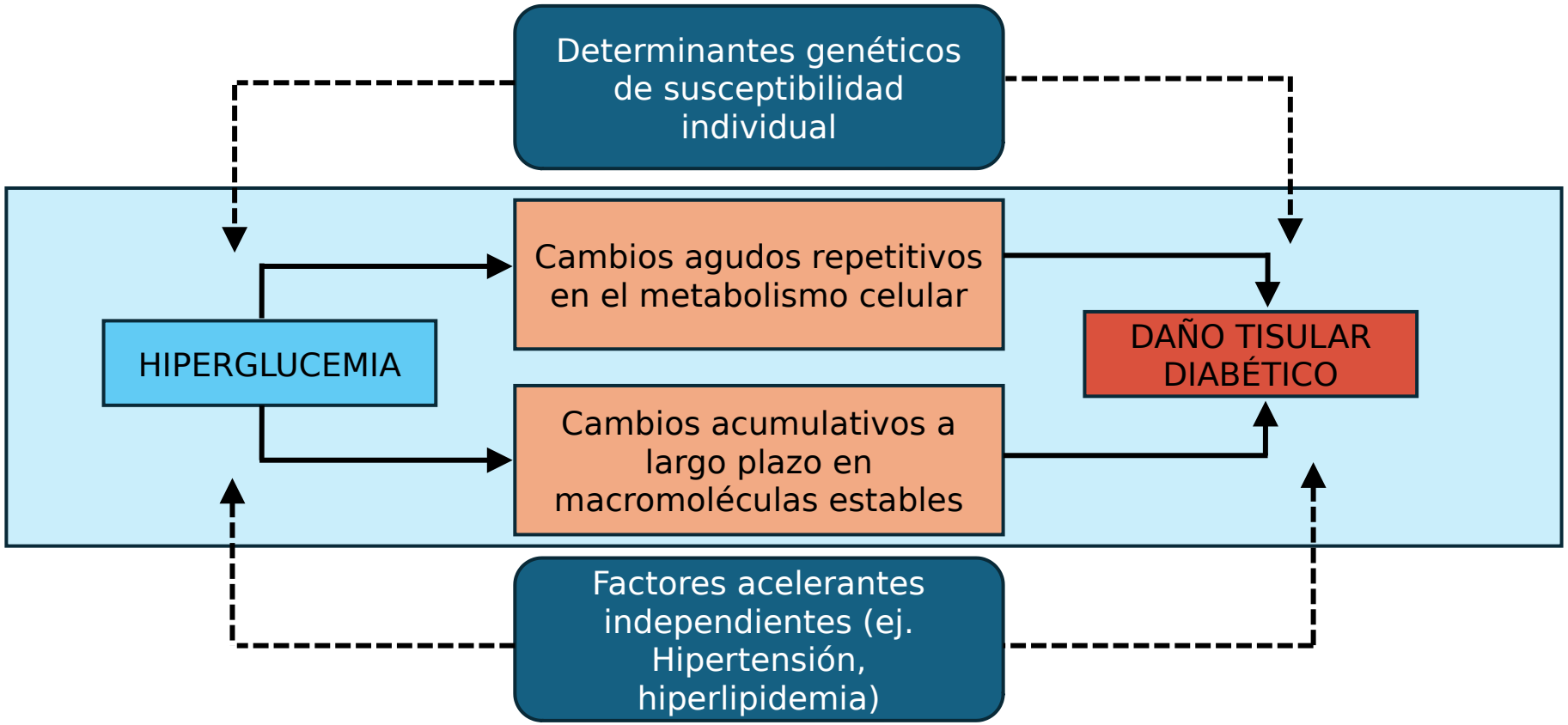
RETINOPATÍA
NEFROPATÍA
DAÑO VASCULAR PERIFÉRICO
NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Lesiones MACROVASCULARES

ATEROSCLEROSIS
Cardiopatía isquémica
Enfermedad vascular cerebral
Hipertensión, trombosis...



BASES MOLECULARES DEL DAÑO MICRO Y MACROVASCULAR EN LA DM



El daño tisular diabético es inducido por la propia HIPERGLUCEMIA:

La exposición constante o recurrente a hiperglucemia (basal y/o postprandial) provoca:

- Cambios agudos (y repetitivos) en el metabolismo celular
- Cambios estables (y acumulativos) en macromoléculas de larga vida media

BASES MOLECULARES DEL DAÑO MICRO Y MACROVASCULAR EN LA DM

GLUCOTOXIDAD = daño celular/tisular inducido por la HIPERGLUCEMIA

- **El inicio:** Superproducción mitocondrial de Superóxido, Estrés Oxidativo e inhibición de la GAPDH
- Contribuyen 4 mecanismos diferentes:

(1) Ruta del Poliol-Sorbitol

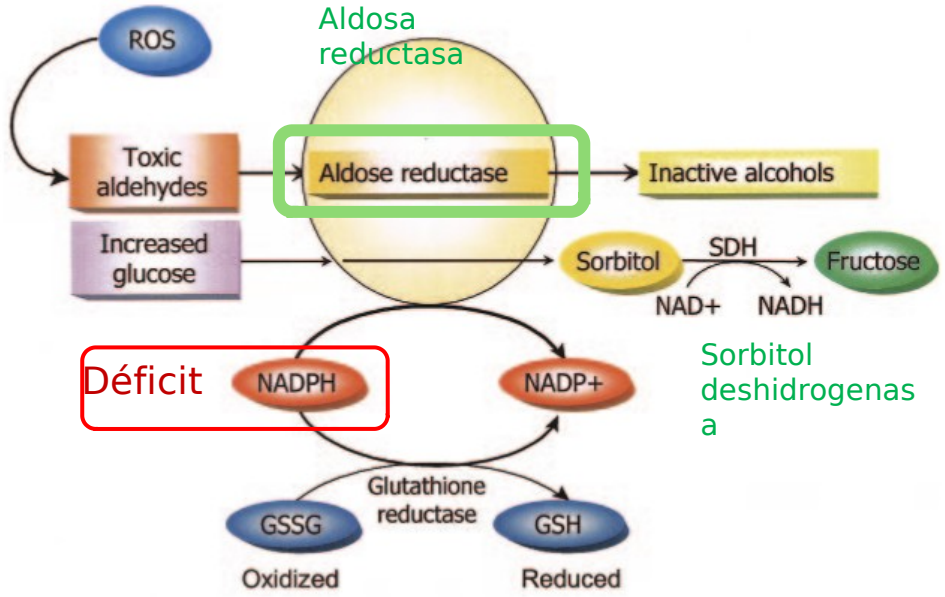
(2) Activación de ruta de Hexosaminas

(3) Ruta del Diacilglicerol-Protein Kinasa C (PKC)

(4) Glicosilación no enzimática de proteínas → Formación de AGEs

+ Dislipemias: contribuyen al daño macrovascular (↑ ROS y ↑ LDL pequeñas)

(1)Ruta del Poliol-Sorbitol

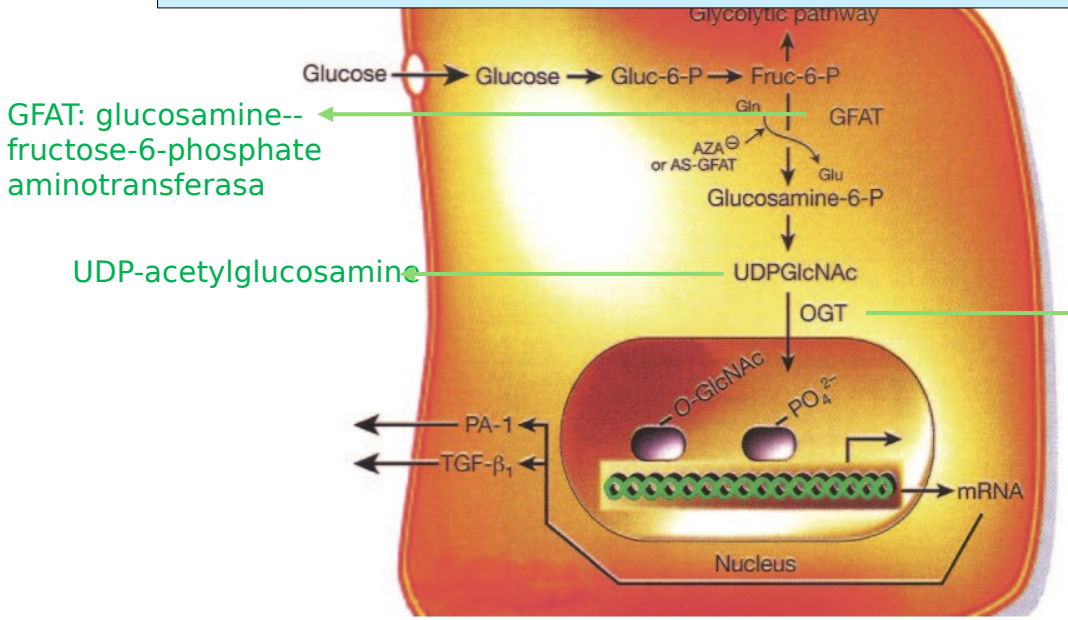


Sorbitol deshidrogenasa

Déficit en NADPH (nicotinamida adenine dinucleotido fosfato)
Imposibilidad de regenerar GSH
Sorbitol aumenta estrés osmótico en las células.

Incremento en susceptibilidad al estrés intracelular:
Afectación células vasculares de nervios,

(2)Activación de ruta de Hexosaminas



GFAT: glucosamine--fructose-6-phosphate aminotransferasa

UDP-acetylglucosamine

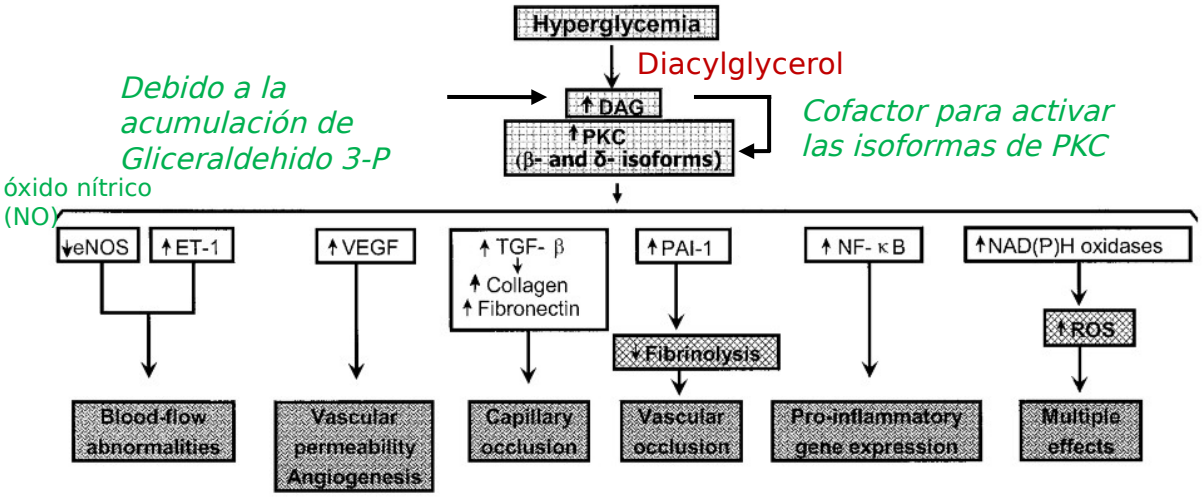
Hexosaminas: amino azúcares formados por la adición de un grupo amina a una hexose

OGT – O-linked N-acetylglucosaminyltransferase

Con la acumulación de fructosa-6-P esta se desvía a formación de UDP-N-acetil glucosamina…
… lo que favorece la O-glucosilación enzimática de diversos factores de transcripción ➔ se activa (o inhibe) la expresión de diversos genes.

Induce anormalidades en el glomérulo, disfunción de los cardiomiocitos y modificación endotelial

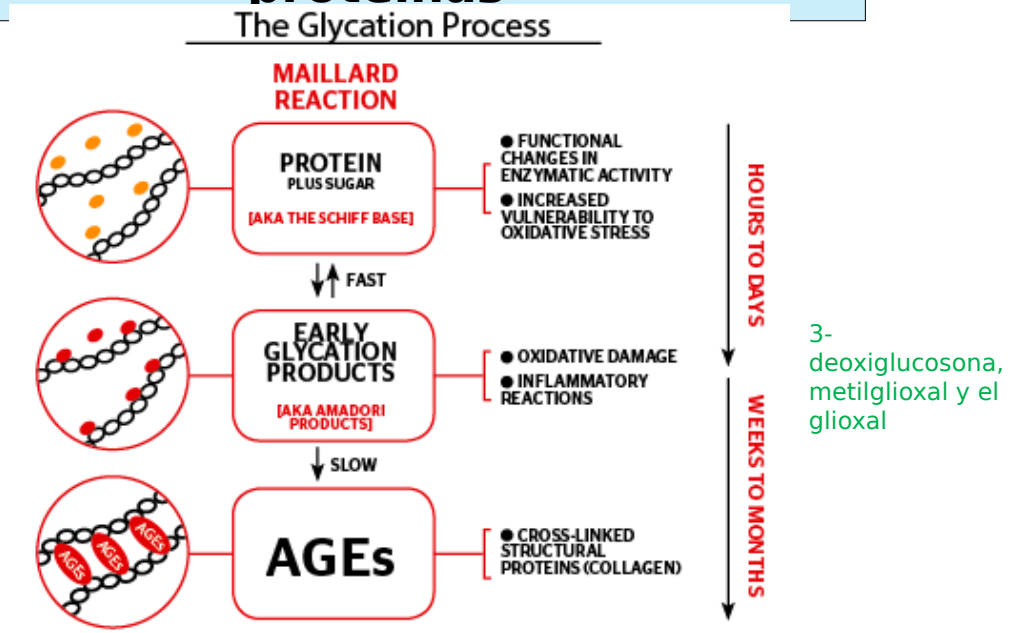
(3)Ruta del Diacilglicerol-Protein Kinasa C



Al activarse el PKC (Protein Kinase C) por los altos niveles de glucosa, este altera muchas vías metabólicas:

- *disminuye la expresión de procesos "buenos" como del vasodilatador eNOS*
- *aumenta lo "malo" como procesos inflamatorios, vasoconstrictores, oclusión capilar, angiogénesis y anormalidades en el flujo sanguíneo*

(4)Glicosilación no enzimática de proteínas



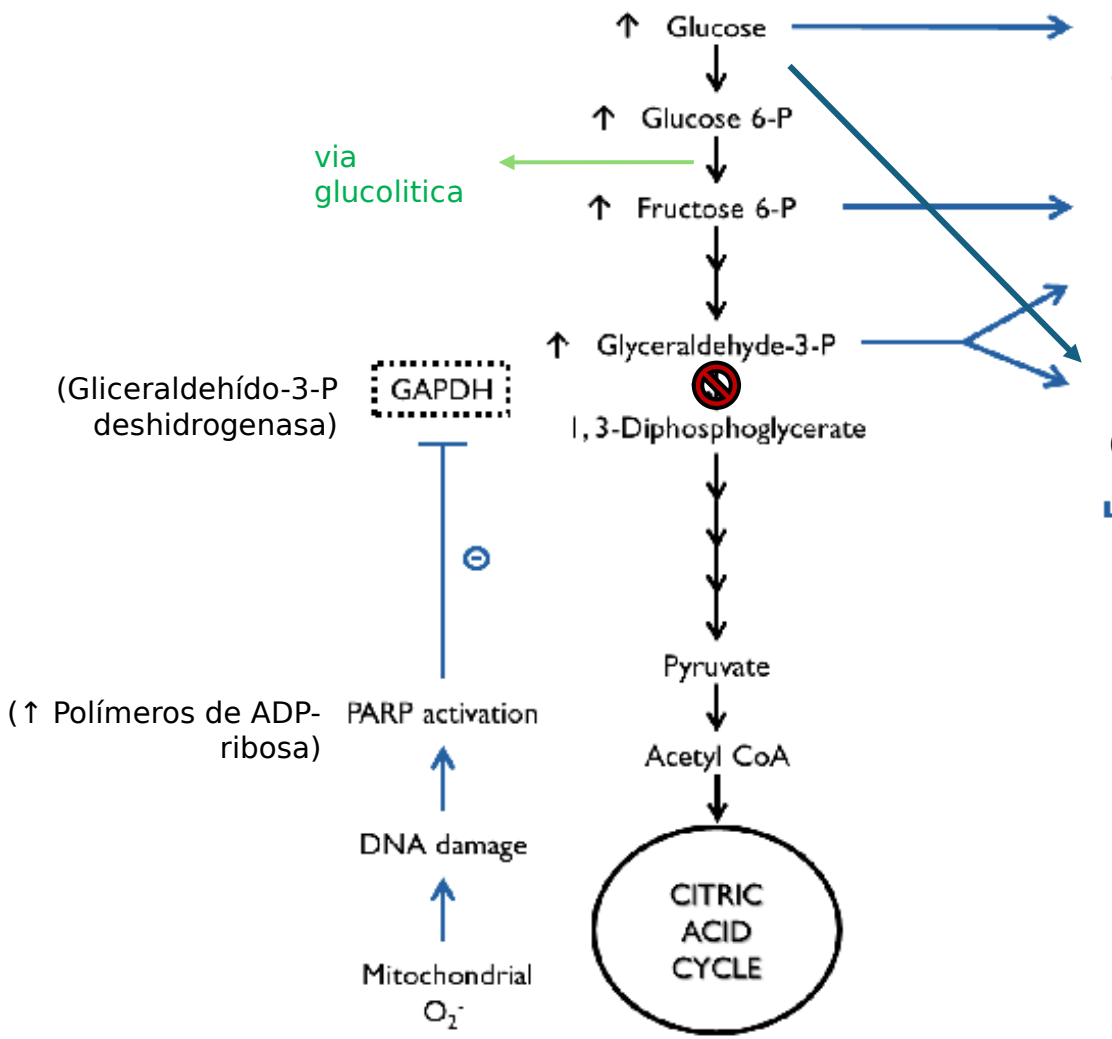
3-deoxiglucosona, metilglioxal y el glioxal

La glucosa reacciona con grupos amino libres (extremo N-t o cadena lateral de un residuo de Lys), para formar una base de Schiff, que con el tiempo se convierte de forma irreversible en una cetoamina (Advanced Glycation End products, AGEs).

Los AGEs están implicados en daño vascular:
***1)** Alteración funcional proteínas intracelulares; **2)** modificación de proteínas circulantes; **3)** alteración de proteínas extracelulares; **4)** desencadenan procesos intracelulares por interacción con receptores inespecíficos (de matriz-integrinas; de AGEs-RAGEs)*

Una **base de Schiff** es un **compuesto orgánico** que contiene un grupo funcional de tipo imina (C=N) formado por la reacción de un **aldehído** o una **cetona** con una amina primaria.

BASES MOLECULARES DEL DAÑO MICRO Y MACROVASCULAR EN LA DM



(1) Ruta del Poliol-Sorbitol

(2) Activación de ruta de las Hexosaminas

(3) Ruta del DAG-PKC

(4) AGEs (Advanced Glycation End products)

Pathological alterations at cellular and tissue level

5. Diagnóstico de la Diabetes Mellitus

l laboratorio juega un papel esencial en el contexto de la DM
tilizamos distintos parámetros analíticos, con objetivos diferentes ➜ 3 categorías

Estudios PRE-CLÍNICOS ➜ Marcadores Sistémicos (autoanticuerpos)
(Predicción del riesgo DMT1) Estudios genéticos familiares (genes HLA)

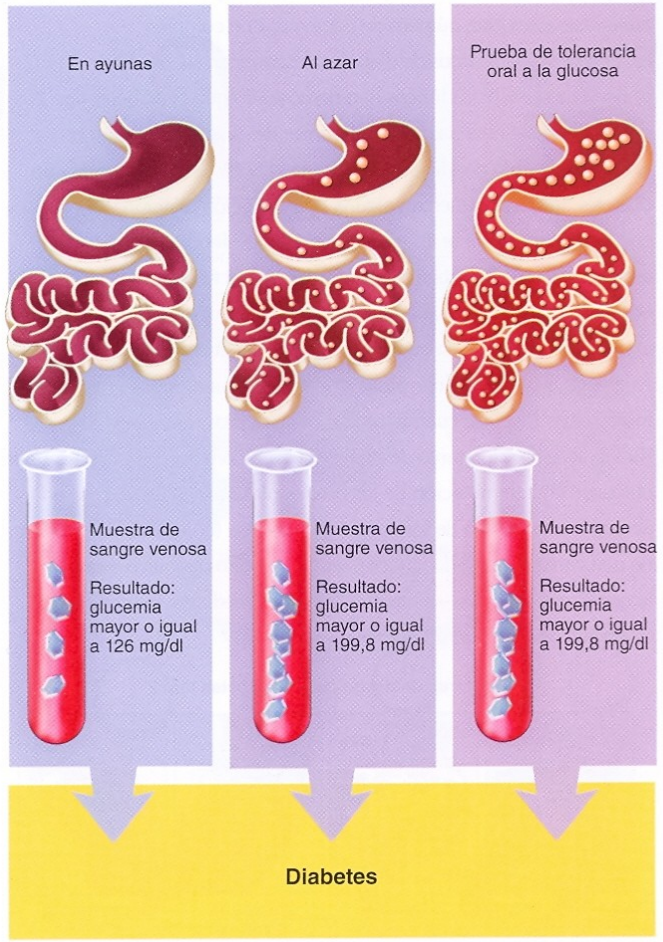
DIAGNÓSTICO de DM ➜ Glucemia Basal
Hemoglobina A1c
Sobrecarga Oral de Glucosa
Síntomas + glucemia ocasional

SEGUIMIENTO Y CONTROL ➜ Monitorización del tratamiento
del paciente diabético (Hb A1c, Fructosamina y glucemia basal)
➜ Indicadores tempranos de Complicaciones Diabéticas

Diagnóstico

Glucemia normal 70 y 100 mg/dl.

Glucemia Basal (≥ 126 mg/dL)



Hemoglobina A1c (≥ 6.5%)

Sobrecarca oral (≥ 200 mg/dL a 2h)

75 g. de glucosa con 300 ml de agua

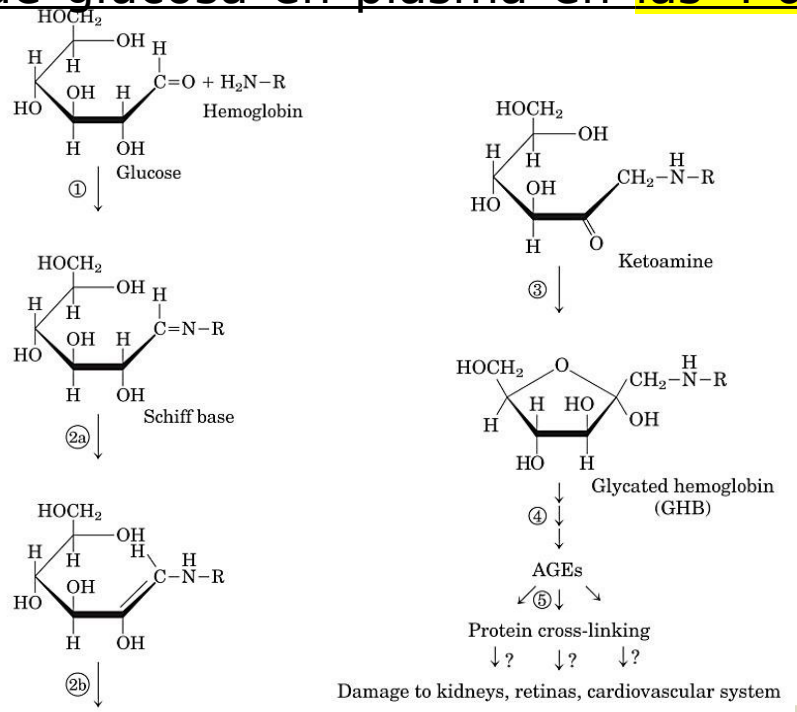
Prediabetes:

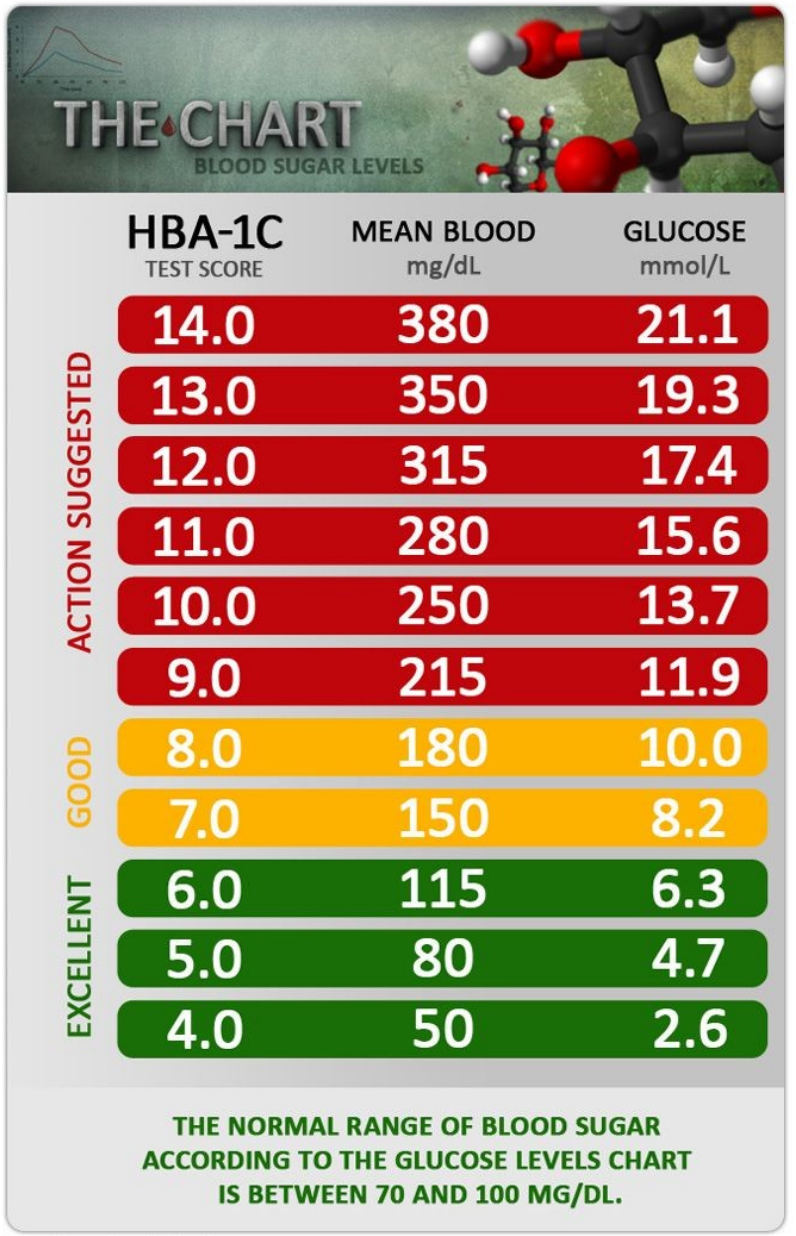
- **Alteración de la glucemia basal:** (glucemia basal entre 100 y 125 mg/ 100 ml)
- **Alteración de la tolerancia a la glucosa** (glucemia entre 140 y 200 mg/100 ml a las 2h post-ingesta de 75 g de glucosa)**.**
- **HbA1C 5.7-6.4 %**

Glucemia Ocasional (≥ 200 mg/dL)

Formación de HbA1c (Hemoglobina glicada)

- La glucosa difunde al interior de los eritrocitos por difusión facilitada.
- La **valina N-terminal** de la cadena beta de la hemoglobina está disponible para su glicación irreversible para formar hemoglobina glicada (HbA1c).
- El nivel de glicación de la hemoglobina es proporcional a la concentración de glucosa en plasma y es un reflejo de los niveles de glucosa en plasma en las 4-6 semanas previas al análisis.





Seguimiento y control

Monitorizacion de HbA1c …

… y de la glucemia basal

Fructosaminas

La glucosa forma glicoproteínas estables con varias proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina, mediante unión covalente (glicación). La determinación de fructosamina se basa en la medición de estas glicoproteínas.

La tasa de proteínas glicosiladas es función de la concentración sérica de glucosa y refleja las cifras de ésta y sus fluctuaciones durante las semanas previas al análisis. Dado que las proteínas glicosiladas sufren un catabolismo idéntico a las no glicosiladas (vida media de 17 días para albúmina y unos 30 días para el resto), esta medida indicará el control glucémico anterior en 2 o 3 semanas a la realización de la prueba, para conocer retrospectivamente si el control glucémico del diabético es o no aceptable.

- Niveles plasmáticos de insulina y péptido C.
- Niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos.
- Valoración del metabolismo lipídico: niveles de TAG, quilomicrones, VLDL.
- Función renal: microalbuminuria.
- Anticuerpos: ICA, GAD, IAA (diabetes tipo 1).

INDICADORES TEMPRANOS DE COMPLICACIONES DIABÉTICAS

- **Evaluación de DISLIPEMIA y riesgo aterogénico**
  - Colesterol total y fracciones (LDLc y HDLc)
  - Triglicéridos
  - Niveles de apoB/apoA: uno de los mejores predictores de riesgo cardiovascular
    - 0.9 ♂
    - 0.8 ♀

- **Control de la función renal → detección temprana de NEFROPATIA DIABETICA**
  - Creatinina sérica (marcador de la VFG)
  - Albuminuria (= microalbuminuria), el indicador más temprano!!!
  - Y posteriormente, proteinuria.

- **Evaluación de la acumulación de AGEs (Advanced Glycation End products):** La formación aumentada de AGEs ocurre en condiciones tales como la diabetes mellitus y el envejecimiento → parcialmente aplicable como marcador del riesgo de complicaciones cardiovasculares, etc.

Qué deberíamos saber al acabar esta parte del tema?

- Explicar el papel esencial de la glucosa como combustible metabólico y el porqué de la homeostasis de la glucosa es un requisito “vital” en cualquier circunstancia/condición.
- Describir la actuación coordinada de insulina y glucagón en el mantenimiento de una glucemia estable, e identificar sus tejidos diana.

Science

Current Issue | First release papers | Archive | About | Submit manuscript

HOME > SCIENCE > VOL. 325, NO. 5937 > CALORIC RESTRICTION DELAYS DISEASE ONSET AND MORTALITY IN RHESUS MONKEYS

REPORT

Caloric Restriction Delays Disease Onset and Mortality in Rhesus Monkeys

RICKI J. COLMAN, ROZALYN M. ANDERSON, STERLING C. JOHNSON, ERIK K. KASTMAN, KRISTOPHER J. KOSMATKA, T. MARK BEASLEY, DAVID B. ALLISON, CHRISTINA CRUZEN, HEATHER A. SIMMONS, [...], AND RICHARD WEINDRUCH +1 authors Authors Info & Affiliations

SCIENCE • 10 Jul 2009 • Vol 325, Issue 5937 • pp. 201-204 • DOI: 10.1126/science.1173635

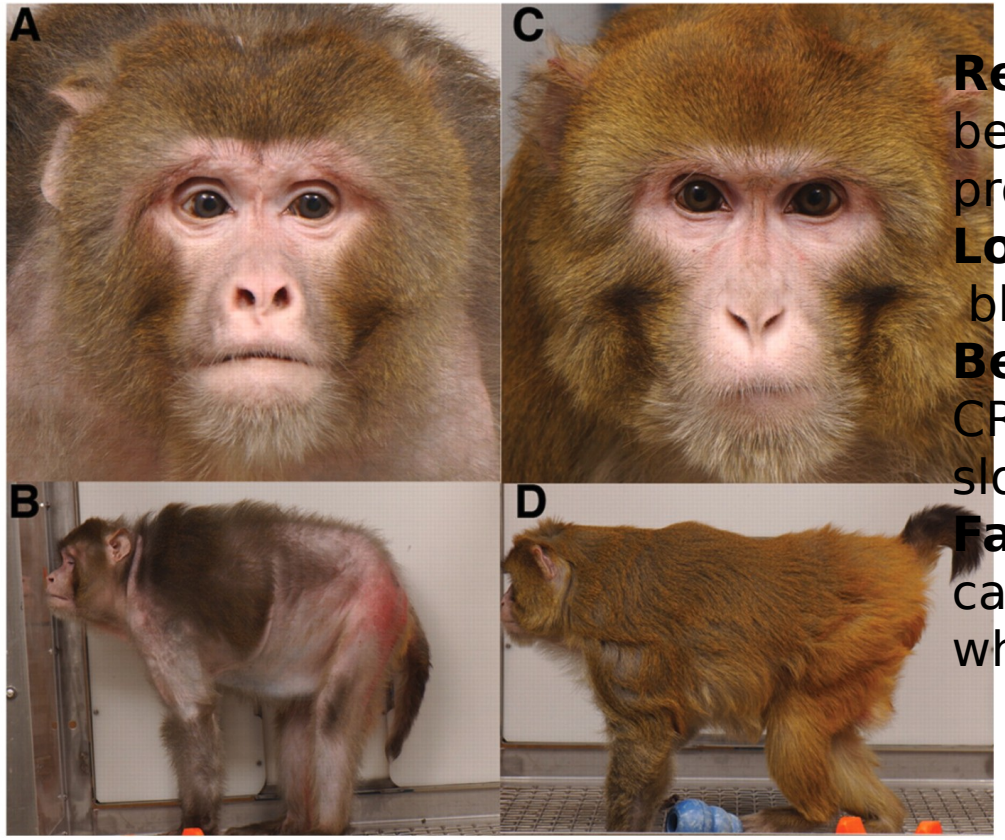
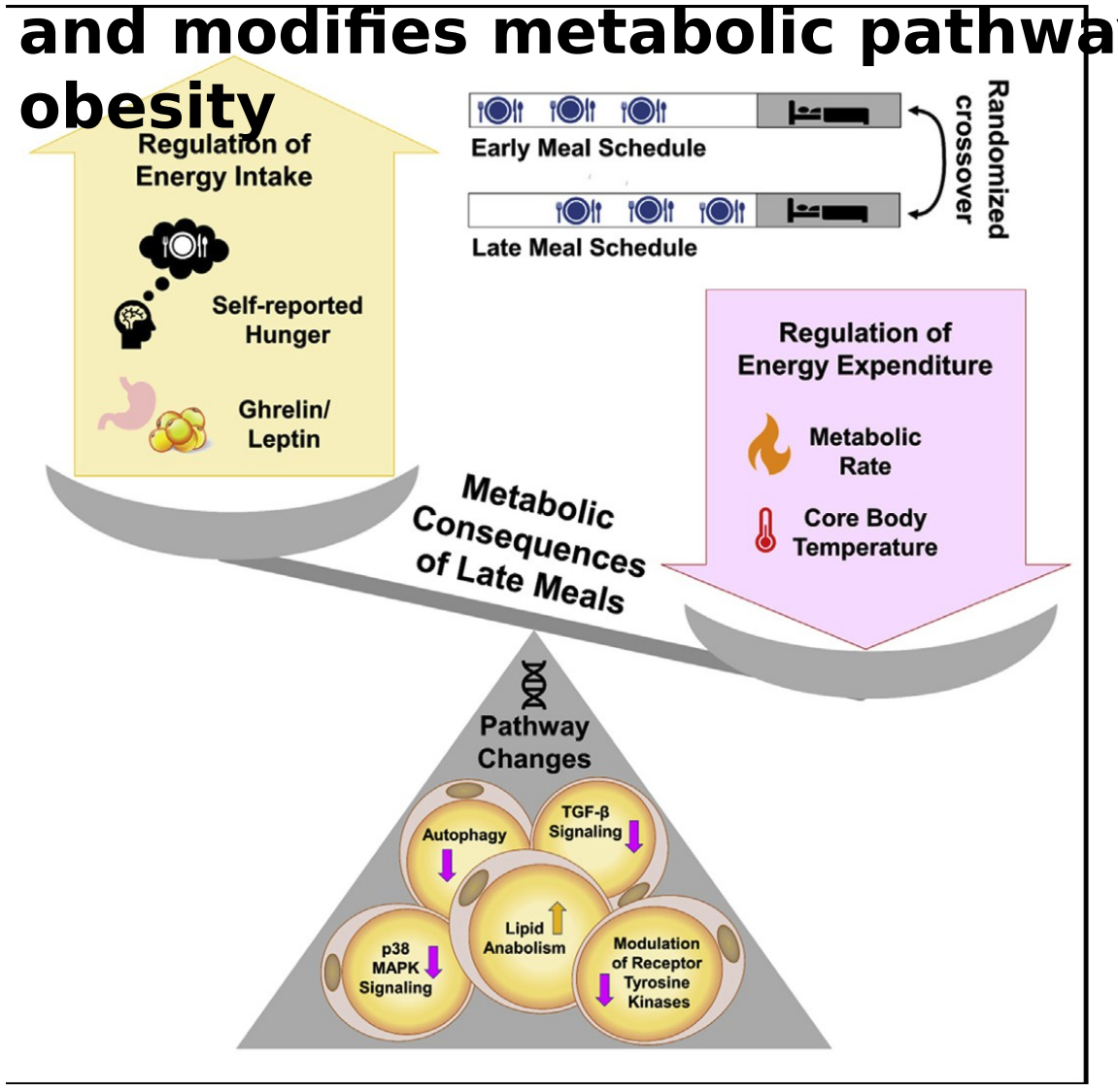


Fig. 1 Animal appearance in old age. (**A** and **B**) Photographs of a typical control animal at 27.6 years of age (about the average life span). (**C** and **D**) Photographs of an age-matched animal on CR.

Caloric restriction (CR) improves metabolic health by lowering t "workload" on your glucose-regulating system, which prevents the cellular wear and tear that typically leads to type 2 diabetes and metabolic decline

Reduced Insulin Demand: Because your cells (muscles and fat) become highly responsive to insulin, your pancreas needs to produce ~50% less insulin to keep blood sugar in a healthy range.
Lower Fasting Glucose: CR leads to significant drops in both fas blood sugar and average glucose levels (HbA1c).
Beta Cell Longevity: By reducing the constant demand for insuli CR "protects" pancreatic beta cells from exhaustion, effectively slowing down the hallmarks of cellular aging.
Fat Oxidation Shift: Your body shifts from primarily burning carbohydrates (glucose) to utilizing stored fats and ketones, which stabilizes energy levels and reduces inflammatory markers.

Late isocaloric eating increases hunger, decreases energy expenditure, and modifies metabolic pathways in adults with overweight and obesity

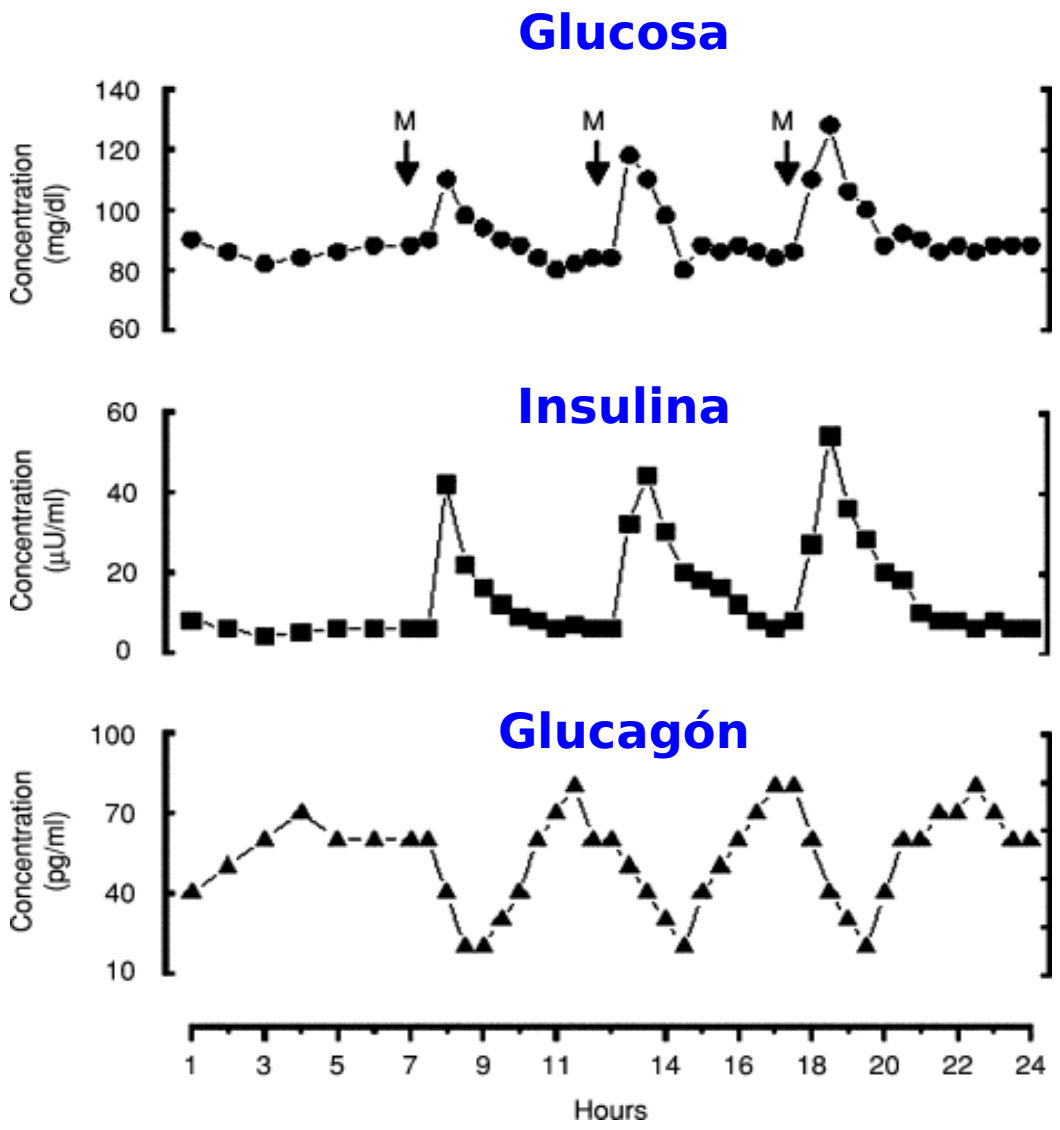


ujovic et al., 2022, Cell Metabolism 34.
ttps://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.09.007

Highlights

- Late eating increases waketime hunger and decreases 24-h serum leptin
- Late eating decreases waketime energy expenditure and 24-h core body temperature
- Late eating alters adipose tissue gene expression favouring increased lipid storage
- Combined, these changes upon late eating

Human insulin sensitivity follows a daily rhythm



En gran medida nuestro reloj biológico interno (**ritmo circadiano**), interactúa con nuestro metabolismo

<u>Si No:</u>

1. Reducción de la tolerancia a la glucosa
La sensibilidad a la insulina en los seres humanos
sigue un ritmo diario y suele ser más baja por la noche

2. Quema de grasa más lenta: La «preferencia de
combustible» reduce la oxidación de las grasas

3. Desequilibrio hormonal:
Disminuye la leptina (la hormona de la «saciedad») y
aumenta la grelina (la hormona del «hambre»)